

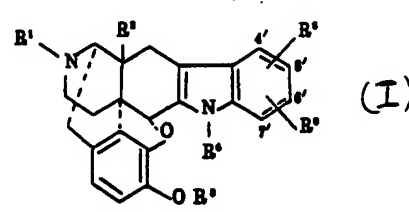
PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

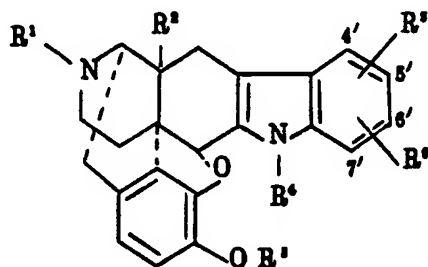


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 489/10, A61K 31/485	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/07896 (43) 国際公開日 1994年4月14日 (14.04.1994)
(21) 国際出願番号 POT/JP93/01388 (22) 国際出願日 1993年9月29日 (29. 09. 93) (30) 優先権データ 特願平 4/259841 1992年9月29日 (29. 09. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 長瀬 博 (NAGASE, Hiroshi) [JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市津西2-3-8 Kanagawa, (JP) 水砂 明 (MIZUSUNA, Akira) [JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市鎌倉山3-20-1 東レ鎌倉山寮 Kanagawa, (JP) 河合孝治 (KAWAI, Koji) [JP/JP] 〒251 神奈川県鎌倉市津西2-1-20 東レ藤越社宅L-202 Kanagawa, (JP) 中谷 泉 (NAKATANI, Izumi) [JP/JP] 〒241 神奈川県横浜市旭区東希望が丘54 榊原方 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 谷川英次郎 (TANIGAWA, Hidejiro) 〒102 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル6階 谷川国際特許事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, OA, FI, JP, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : INDOLE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF (54) 発明の名称 インドール誘導体、その製造方法およびその医薬用途 <div style="text-align: center;">  </div> (57) Abstract <p>An indole derivative represented by general formula (I) and a pharmacologically acceptable acid addition salt thereof, wherein R¹ represents alkyl, cycloalkyl, etc.; R² represents hydrogen, hydroxy, alkanoyloxy or alkoxy; R³ represents hydrogen, alkyl, alkanoyl or benzyl; R⁴ represents hydrogen, alkyl or benzyl; and R⁵ and R⁶ represent each independently hydrogen, iodine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, etc. The invention also provides an immunosuppressant, antiallergic, antiinflammatory and brain cell protectant each containing the above derivative or salt as the active ingredient.</p>		

(57) 要約

本発明の化合物は、一般式 (I)



(I)

[式中、R¹ はアルキル、シクロアルキルなど、R² は水素、ヒドロキシ、アルカノイルオキシ、アルコキシ、R³ は水素、アルキル、アルカノイル、ペンシル、R⁴ は水素、アルキル、ペンシル、R⁵ と R⁶ は別個に水素、ヨウ素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシなどを表わす。]

で表されるインドール誘導体およびその薬理学的に許容される酸付加塩である。

本発明はまた、その誘導体またはその塩を有効成分とする免疫抑制剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤および脳細胞保護剤を提供する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェッコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		

-1-
明細書

インドール誘導体、その製造方法およびその医薬用途

技術分野

本発明は、 δ -オピオイド受容体に親和性を有する化合物に関する。 δ -オピオイド受容体は、鎮痛、免疫、循環系（特に血圧）に関与し、この受容体を選択性の高いリガンドは鎮痛薬、免疫抑制剤〔臓器移植（腎臓、肝臓、心臓）、皮膚移植、自己免疫疾患（リウマチ、各種アレルギー、膠原病）等〕に使用〕、免疫増強剤（抗癌剤、抗ウイルス薬）、血圧降下剤等の薬剤として利用できる。

従来の技術

オピオイド受容体は μ 、 δ 、 κ の3つに別れており、この内、 δ -オピオイド受容体は上述のように様々な薬理作用に関与している。しかし、この受容体を選択性の高いアゴニスト、アンタゴニストは少なく、未だに解明されていない部分も多く残されている。最近になって、ようやくPortogheseらによって非ペプチド性のアンタゴニストであるNTIが発見され（Portoghese, P. S. et al., J. Med. Chem., 31, 281 (1988); 33, 1714 (1990).）、続いて受容体との非可逆的な結合が可能なアンタゴニスト（5'-NTII）の合成も報告された（Portoghese, P. S. et al., J. Med. Chem., 33, 1547 (1990)）。受容体に非可逆的に結合するリガンドは、受容体の研究において非常に有用であることから、5'-NTIIに研究者の関心が高まっているが、そのアンタゴニスト活性、 δ -オピオイド受容体選択性は低く、受容体研究のプロープとして、より活性、選択性の高いリガンドが求められている。

一方、エンケファリンをはじめとする内因性オピオイドペプチドやモルヒネの免疫系への関与が指摘されており、オピオイドが免疫増強剤や免疫抑制剤としての可能性を秘めていることが明らかになってきている。本発明者らは、この点に着目してNTIが免疫系に与える影響を検討した。その結果、この化合物が *in vitro*, *in vivo*において免疫抑制作用を示すことが明らかになった。（特開平3-223288）。現在使用されている免疫抑制剤は毒性や副作用に問題があるため、毒性の低い薬剤や既存薬とは作用機序の異なる薬剤が求められている。そして、 δ -オピオイドアンタゴニストもその中の一つとして期待されている。

-2-

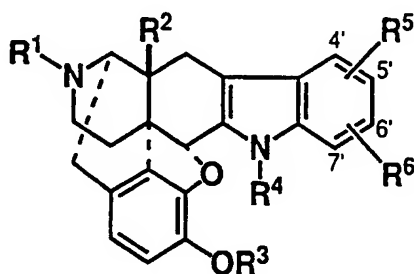
また、オピオイドは脳虚血に關係するカルシウムイオンの細胞内流入に關与し、オピオイドに腦細胞保護作用があることが明らかになってきた。これにともない、オピオイドに腦細胞保護薬としての期待が高まってきた。

発明の開示

本発明は、高いアンタゴニスト活性と受容体選択性を有する δ -オピオイドアンタゴニストを提供することを目的とする。

また、本発明は、高い免疫抑制作用、腦細胞保護作用を有する δ -オピオイドアンタゴニストを提供することを目的とする。

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意検討した結果、下記一般式 (I) に示される化合物が、上記の特徴を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、一般式 (I)



(I)

[式中、R¹ は炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 4～6 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5～7 のシクロアルケニルアルキル、アリール、炭素数 1～3 のアラールキル、炭素数 4～5 のトランス-アルケニル、アリル、炭素数 1～3 のフラン-2-イルアルキル、または炭素数 1～3 のチオフェン-2-イルアルキルを表し、

R² は水素、ヒドロキシ、炭素数 1～5 のアルカノイルオキシ、または炭素数 1～5 のアルコキシを表し、

R³ は水素、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 1～5 のアルカノイル、またはベンジルを表し、

-3-

R⁴ は水素、炭素数 1～5 のアルキルまたはベンジルを表し、

R⁵ と R⁶ は別個に水素、ヨウ素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、炭素数 1～3 のヒドロキシアルキル、SR⁷、SOR⁷、SO₂ R⁷、(CH₂)_m CO₂ R⁷ (ただし、m は 0～3 の整数、R⁷ は炭素数 1～5 のアルキルを表す)、SO₂ NR⁸ R⁹、CONR⁸ R⁹、

(CH₂)_n NR⁸ R⁹ (ただし、n は 1～3 の整数、R⁸、R⁹ はそれぞれ別個に水素、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 4～6 のシクロアルキルアルキルを表す)、イソチオシアナト (NCS; 4', 6', 7' 位のいずれかに結合)、ニトロ (4', 6', 7' 位のいずれかに結合) を表し (ただし一般式 (I) において R⁵、R⁶ が共に水素となることはない)、

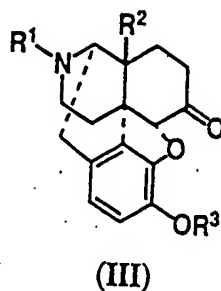
また R⁵、R⁶ を結合して炭素数 3～6 のアルキレン (ただし、アルキレン部の水素は R¹⁰ (R¹⁰ は炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 1～5 のアルコキシ、炭素数 1～5 のアルカノイル、炭素数 1～5 のヒドロキシアルキル、SR⁷、SOR⁷、SO₂ R⁷、(CH₂)_m CO₂ R⁷、SO₂ NR⁸ R⁹、CONR⁸ R⁹、(CH₂)_n NR⁸ R⁹ (ここで、m、n、R⁷、R⁸、R⁹ は前記定義に同じ)) で置換されていてもよく、かつアルキレンはベンゼン環の隣接する炭素に結合し環を形成する)、あるいは -S=T-U=V- (S、T、U、V の少なくとも一つは窒素で、他は CH (ただし、水素は R¹⁰ で置換されていてもよい) であり、ベンゼン環の隣接する炭素に結合し環を形成する) を表し、

一般式 (I) は、(+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で示されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を提供する。

また、本発明は、上記本発明のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする免疫抑制剤、脳細胞保護剤、抗アレルギー剤及び抗炎症剤を提供する。

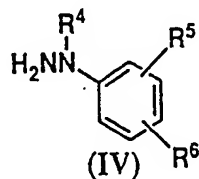
-4-

さらに、本発明は、一般式 (III)



(式中、R¹、R² 及び R³ は前記定義に同じ)

で示される化合物を一般式 (IV) に示されるフェニルヒドラジン誘導体



(式中、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は前記定義に同じ)

と酸触媒存在下反応させる工程を含む、上記本発明のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の製造方法を提供する。

本発明により、高い選択性及び活性を有するδ-オピオイドアンタゴニストである新規なインドール誘導体及びその薬理学的に許容される酸付加塩及びその製造方法が提供された。本発明のインドール誘導体は優れた免疫抑制作用、脳細胞保護作用、抗アレルギー作用及び抗炎症作用を有する。

図面の簡単な説明

図1は、MVDを用いて、被験化合物添加後、15分、30分、1時間でのK_e値を算出することにより求めた、本発明の化合物173及び174のDPDPEに対する拮抗作用の経時変化を示す図である。

図2は、図1の縦軸のスケールを変えて、本発明の化合物174のDPDPE

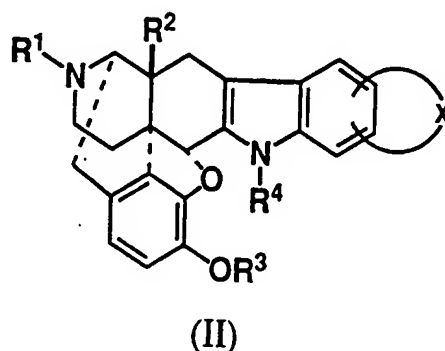
-5-

に対する拮抗作用の経時変化を拡大して示す図である。

発明を実施するための最良の形態

上述のように、本発明のインドール誘導体は上記一般式 (I) で示されるものである。

上述の一般式 (I) で示されるインドール誘導体のうち、R⁵、R⁶ が結合する場合は具体的に下記一般式 (II) により示される。

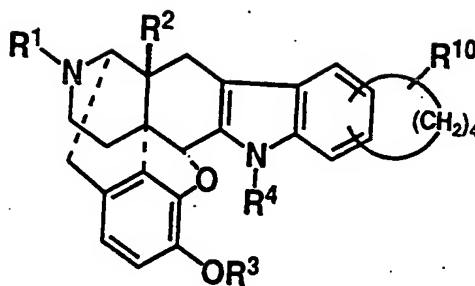


[式中、Xは炭素数3～6のアルキレン（アルキレン部の水素はR¹⁰（R¹⁰は炭素数1～5のアルキル、SR⁷、SOR⁷、SO₂R⁷、(CH₂)_mCO₂R⁷、SO₂NR⁸R⁹、CONR⁸R⁹、(CH₂)_nNR⁸R⁹で、m、n、R⁷、R⁸、R⁹は前記定義に同じ）により置換されていてもよい）あるいは-S=T-U=V-（S、T、U、Vは前記定義に同じであり、水素がR¹⁰で置換されていてもよい）で、ベンゼン環の隣接する炭素に結合して環を形成する。R¹⁰は置換可能な水素数の範囲で適宜選択される。]

一般式 (I) で示されるインドール誘導体の中でも、下記一般式 (II a) に示される、R¹、R²、R³、R⁴ が前記定義に同じで、R⁵、R⁶ が結合して炭素数4のアルキレン（アルキレン部の水素はR¹⁰（R¹⁰は炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイル、炭素数1～5のヒドロキシアルキル、SR⁷、SOR⁷、SO₂R⁷、(CH₂)_mCO₂R⁷、SO₂NR⁸R⁹、CONR⁸R⁹、(CH₂)_nNR⁸R⁹で、m、n、R⁷、R⁸、R⁹は前記定義に同じ）で置換されていてもよい）である誘導体が好まし

-6-

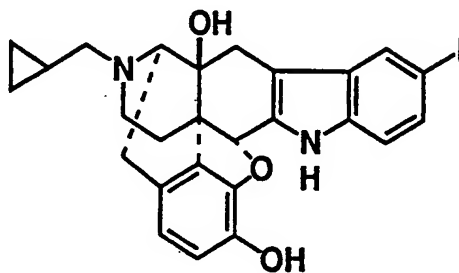
い。



(IIa)

薬理学的に許容される酸付加塩を形成するための好ましい酸としては、塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸等の無機酸、酢酸、乳酸、クエン酸、シュウ酸、グルタル酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マンデル酸、マレイン酸、安息香酸、フタル酸等の有機カルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸があげられ、中でも塩酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸が好まれるが、もちろんこれらに限られるものではない。

本発明の一般式 (I) の化合物のうち R1 がシクロプロピルメチル、R2 がヒドロキシ、R3 が水素、R4 が水素、R5 が5-ヨウ素の化合物 1



1

を、NTIの命名にならい17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-

-8-

, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-トリフルオロメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-トリフルオロメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-シアノ-6, 7-2', 3'-

-9-

ーインドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ヒドロキシメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-ヒドロキシメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3

-10-

, 14β-ジヒドロキシ-6'-ヒドロキシメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-ヒドロキシメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-4'-ヒドロキシメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-5'-ヒドロキシメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-6'-ヒドロキシメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-ヒドロキシメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-4'-(2-ヒドロキシエチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-5'-(2-ヒドロキシエチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-6'-(2-ヒドロキシエチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-(2-ヒドロキシエチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-4'-(2-ヒドロキシエチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-5'-(2-ヒドロキシエチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-6'-(2-ヒドロキシエチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-(2-ヒドロキシエチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒ

-11-

ナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、

-12-

17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-

-13-

7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-
 アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ
 -4'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-
 アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-
 エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-
 アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロ
 キシ-6'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒド
 ロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン
 、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3
 , 14 β -ジヒドロキシ-4'-エトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3
 '-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-
 4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニルメ
 チル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル
 -6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-
 エトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17
 -シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14
 β -ジヒドロキシ-7'-エトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-
 インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ
 -3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-エトキシカルボニルメチル-6, 7-2'
 , 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
 エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニルメチル-6,
 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4
 , 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-エトキシカルボニルメチ
 ル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒ
 ドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-エトキシカルボ
 ニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピ
 ルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキ
 シ-4'-エトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナ

ン、17-シクロプロピルメチル-6,⁻¹⁴⁻7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、

-15-

17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N, N-ジメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N, N-ジメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒド

-16-

ロー4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5 $\bar{\cdot}$ - (N, N-ジメチル
 スルファモイル) - 6, 7-2 $\bar{\cdot}$, 3 $\bar{\cdot}$ - インドロモルヒナン、17-アリル
 - 6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6 $\bar{\cdot}$ -
 - (N, N-ジメチルスルファモイル) - 6, 7-2 $\bar{\cdot}$, 3 $\bar{\cdot}$ - インドロモルヒ
 ナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -
 ジヒドロキシ-7 $\bar{\cdot}$ - (N, N-ジメチルスルファモイル) - 6, 7-2 $\bar{\cdot}$, 3 $\bar{\cdot}$ -
 インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-
 4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4 $\bar{\cdot}$ - (N-シクロプロピル
 メチルスルファモイル) - 6, 7-2 $\bar{\cdot}$, 3 $\bar{\cdot}$ - インドロモルヒナン、17-シ
 クロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -
 ジヒドロキシ-5 $\bar{\cdot}$ - (N-シクロプロピルメチルスルファモイル) - 6, 7-
 2 $\bar{\cdot}$, 3 $\bar{\cdot}$ - インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデ
 ヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6 $\bar{\cdot}$ - (N-シクロ
 プロピルメチルスルファモイル) - 6, 7-2 $\bar{\cdot}$, 3 $\bar{\cdot}$ - インドロモルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3,
 14 β -ジヒドロキシ-7 $\bar{\cdot}$ - (N-シクロプロピルメチルスルファモイル) -
 6, 7-2 $\bar{\cdot}$, 3 $\bar{\cdot}$ - インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ
 - 4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4 $\bar{\cdot}$ - (N-シクロプロピ
 ルメチルスルファモイル) - 6, 7-2 $\bar{\cdot}$, 3 $\bar{\cdot}$ - インドロモルヒナン、17-
 アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ
 - 5 $\bar{\cdot}$ - (N-シクロプロピルメチルスルファモイル) - 6, 7-2 $\bar{\cdot}$, 3 $\bar{\cdot}$ -
 インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ
 - 3, 14 β -ジヒドロキシ-6 $\bar{\cdot}$ - (N-シクロプロピルメチルスルファモイ
 ル) - 6, 7-2 $\bar{\cdot}$, 3 $\bar{\cdot}$ - インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデ
 ヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7 $\bar{\cdot}$ - (N-シクロ
 プロピルメチルスルファモイル) - 6, 7-2 $\bar{\cdot}$, 3 $\bar{\cdot}$ - インドロモルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3,
 14 β -ジヒドロキシ-4 $\bar{\cdot}$ - カルバモイル-6, 7-2 $\bar{\cdot}$, 3 $\bar{\cdot}$ - インドロモ
 ルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ

キシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5⁻¹⁷⁻-カルバモイル-6, 7-2', 3'-
 インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4,
 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-カルバモイル-6, 7-2'
 ', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒ
 ドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-カルバモイル-
 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ
 -4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-カルバモイル-6,
 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4
 , 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-カルバモイル-6, 7-
 2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5
 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-カルバモイル-6, 7-2'
 , 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
 エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-カルバモイル-6, 7-2', 3
 '-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-
 4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルカ
 ルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピ
 ルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキ
 シ-5'-(N, N-ジメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロ
 モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エ
 ポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルカルバモイル)
 -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6
 , 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(
 N, N-ジメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒド
 ロキシ-4'-(N, N-ジメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-イン
 ドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3
 , 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N, N-ジメチルカルバモイル)-6, 7-
 2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5
 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルカルバモ

-18-

イル) - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジ
 デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7' - (N, N-
 ジメチルカルバモイル) - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シ
 クロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -
 ジヒドロキシ-4' - (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) - 6, 7-2
 ', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒ
 ドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5' - (N-シクロプ
 ロピルメチルカルバモイル) - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17
 -シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14
 β -ジヒドロキシ-6' - (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) - 6, 7
 -2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジ
 デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7' - (N-シク
 ロプロピルメチルカルバモイル) - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒド
 ロキシ-4' - (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) - 6, 7-2', 3
 '-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ
 キシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5' - (N-シクロプロピルメチルカルバモ
 イル) - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジ
 デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6' - (N-シク
 ロプロピルメチルカルバモイル) - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒド
 ロキシ-7' - (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) - 6, 7-2', 3
 '-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ
 -4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4' - (N, N-ジメチルア
 ミノメチル) - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピ
 ルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキ
 シ-5' - (N, N-ジメチルアミノメチル) - 6, 7-2', 3'-インドロ
 モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エ
 ポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6' - (N, N-ジメチルアミノメチル)

-19-

-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6
 , 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(
 N, N-ジメチルアミノメチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒド
 ロキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノメチル)-6, 7-2', 3'-イン
 ドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3
 , 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N, N-ジメチルアミノメチル)-6, 7-
 2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5
 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルアミノメ
 チル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジ
 デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N, N-
 ジメチルアミノメチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シ
 クロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -
 ジヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルアミノメチル)-6, 7-2
 ', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒ
 ドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N-シクロプ
 ロピルメチルアミノメチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17
 -シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14
 β -ジヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルアミノメチル)-6, 7
 -2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジ
 デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N-シク
 ロプロピルメチルアミノメチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒド
 ロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルアミノメチル)-6, 7-2', 3
 '-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ
 キシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルアミノメ
 チル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジ
 デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N-シク
 ロプロピルメチルアミノメチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、

-20-

17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'- (N-シクロプロピルメチルアミノメチル) -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'- [2- (N-シクロプロピルメチルアミノ) エチル] -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'- [2- (N-シクロプロピルメチルアミノ) エチル] -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'- [2- (N-シクロプロ

-21-

ロピルメチルアミノ) エチル)] - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3,
 14 β -ジヒドロキシ-7'-[2-(N-シクロプロピルメチルアミノ) エチ
 ル)] - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジ
 デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-[2-(N
 -シクロプロピルメチルアミノ) エチル)] - 6, 7-2', 3'-インドロモ
 ルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14
 β -ジヒドロキシ-5'-[2-(N-シクロプロピルメチルアミノ) エチル)
] - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒ
 ドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-[2-(N-シ
 クロプロピルメチルアミノ) エチル)] - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒ
 ナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -
 ジヒドロキシ-7'-[2-(N-シクロプロピルメチルアミノ) エチル)] -
 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6,
 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-イソ
 チオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピ
 ルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキ
 シ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17
 -シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14
 β -ジヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモ
 ルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14
 β -ジヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモ
 ルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14
 β -ジヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモ
 ルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14
 β -ジヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモ
 ルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ
 キシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インド
 ロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -

-22-

エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14

-23-

β -ジヒドロキシ-1'-メチル-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5
 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-6'-メチルチオ-
 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6,
 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチ
 ル-4'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロ
 プロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒ
 ドロキシ-1'-メチル-6'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモル
 ヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキ
 シ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-4'-[2-(N, N-ジメチ
 ルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シク
 ロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジ
 ヒドロキシ-1'-メチル-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]
]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-
 6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-
 メチル-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-イン
 ドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
 エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-6'-(N, N-ジメ
 チルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル
 -6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-
 メチル-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17
 -アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキ
 シ-1'-メチル-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナ
 ン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジ
 ヒドロキシ-1'-メチル-4'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモ
 ルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14
 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-6'-フェニル-6, 7-2', 3'-イン
 ドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3
 , 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-4'-[2-(N, N-ジメチルアミ

-24-

ノ) エチル)] - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6
 , 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メ
 チル-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ) エチル] - 6, 7-2', 3'
 -インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ
 キシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-4'- (N, N-ジメチルア
 ミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6,
 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチ
 ル-6'- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロ
 モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エ
 ポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-7'-メチルチオ-6, 7
 -2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジ
 デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-7
 '-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピ
 ルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキ
 シ-1'-メチル-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ) エチル] - 6, 7
 -2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジ
 デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-7
 '- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒ
 ナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -
 ジヒドロキシ-1'-メチル-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インド
 ロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3,
 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-7'-フェニル-6, 7-2', 3'-
 インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ
 -3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-7'-[2-(N, N-ジメチル
 アミノ) エチル] - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-
 6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-
 メチル-7'- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-イン
 ドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α
 -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-メトキシカルボニル-

-25-

6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'- α -(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'- α -(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'- α -(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'- α -(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン

-26-

、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2

-27-

, 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-(N-シクロプロピ

-28-

ルメチルカルバモイル) - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-ア
 リル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メ
 トキシ-5' - (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) - 6, 7-2', 3'
 -インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ
 キシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6' - (N-シクロプロピルメチル
 カルバモイル) - 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6
 , 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-
 7' - (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) - 6, 7-2', 3'-イン
 ドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-1
 4 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4' -シアノ-6, 7-2', 3'-インド
 ロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14
 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5' -シアノ-6, 7-2', 3'-インドロ
 モルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β
 -ヒドロキシ-3-メトキシ-6' -シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモ
 ルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -
 ヒドロキシ-3-メトキシ-4' -メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロ
 モルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β
 -ヒドロキシ-3-メトキシ-5' -メチルチオ-6, 7-2', 3'-インド
 ロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14
 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6' -メチルチオ-6, 7-2', 3'-イン
 ドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-1
 4 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7' -メチルチオ-6, 7-2', 3'-イ
 ンドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-
 14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4' -メチルスルホニル-6, 7-2',
 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エ
 ポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5' -メチルスルホニル-6, 7
 -2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4,
 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6' -メチルスルホニル
 -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒド

-29-

ロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-メチルス
ルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-
ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-
[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロ
モルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -
ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル
)]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデ
ヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-[2-
(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモル
ヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒ
ドロキシ-3-メトキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-
6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒド
ロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-(N, N-
ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-
アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-
メトキシ-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-イ
ンドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-
14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル
-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒド
ロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-(N, N-
ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-
アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-
メトキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン
、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキ
シ-3-メトキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモ
ルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -
ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-イ
ンドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-
14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-イン

-30-

ドロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-1
4 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インド
ロモルヒナン、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14
 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロ
モルヒナン、

-31-

3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
 -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-イ
 ンドロモルヒナン、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジ
 デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-メチルチオ-6,
 7-2', 3'-インドロモルヒナン、3-アセトキシ-17-シクロプロピル
 メチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-
 -メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 3-アセトキシ-17
 -シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -
 ヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、3
 -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
 エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3
 -インドロモルヒナン、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6,
 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-エトキシカ
 ルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、3-アセトキシ-17-
 シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒ
 ドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナ
 ン、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4,
 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2
 ', 3'-インドロモルヒナン、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル
 -6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'- (N
 -シクロプロピルメチルカルバモイル) -6, 7-2', 3'-インドロモルヒ
 ナン、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4
 , 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'- (N-シクロプロピルメチルカ
 ルバモイル) -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、3-アセトキシ-1
 7-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β
 -ヒドロキシ-6'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) -6, 7-2
 ', 3'-インドロモルヒナン、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル
 -6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'- (N
 -シクロプロピルメチルカルバモイル) -6, 7-2', 3'-インドロモルヒ

ナン、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4
 , 5 α -エボキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-
 インドロモルヒナン、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-
 ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-
 2', 3'-インドロモルヒナン、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメ
 チル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-
 シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、3-アセトキシ-17-シ
 クロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-14 β -ヒド
 ロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
 エボキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-
 インドロモルヒナン、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6,
 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-メチルスル
 ホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、3-アセトキシ-17-シ
 クロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-14 β -ヒド
 ロキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
 エボキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エ
 チル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、3-アセトキシ-17-
 シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-14 β -ヒ
 ドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2'
 , 3'-インドロモルヒナン、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-
 6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-[2-
 (N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒ
 ナン、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4
 , 5 α -エボキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミ
 ノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、3-アセトキシ-
 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-14
 β -ヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3

-33-

1'-インドロモルヒナン、3'-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6,
7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、3'-アセト
トキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキ
シ-14 β -ヒドロキシ-6'- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-
2', 3'-インドロモルヒナン、3'-アセトキシ-17-シクロプロピルメチ
ル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
3'-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-
インドロモルヒナン、3'-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6,
7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-イソチオシ
アナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、3'-アセトキシ-17-シ
クロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒド
ロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
3'-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インド
ロモルヒナン、3'-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒ
ドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2',
, 3'-インドロモルヒナン、3'-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-
6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-ニトロ
-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3'-アセトキシ-
6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-メトキ
シカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-
アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-
5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-
アリル-3'-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -
ヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒ
ナン、17-アリル-3'-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキ

-34-

シー14β-ヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-5'-メチルスルホ

-35-

ニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3-アセトキシ

シ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-イ
 ソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3
 -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ
 -4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3
 -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ
 -6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-3
 -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ
 -7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4,
 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-イ
 ンドロモルヒナン、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7
 -ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-メチルチオ-6,
 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14 β -アセトキシ-17-シクロプロ
 ピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'
 -メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14 β -アセトキシ-
 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-
 ヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、1
 4 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5
 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3
 -インドロモルヒナン、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-
 6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-エトキシカ
 ルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14 β -アセトキシ-1
 7-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒ
 ドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナ
 ン、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-
 4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2
 ', 3'-インドロモルヒナン、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメ
 チル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'- (N
 -シクロプロピルメチルカルバモイル) -6, 7-2', 3'-インドロモルヒ

-37-

ナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ
 -4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-5'- (N-シクロプロピルメチルカル
 バモイル) -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ
 -17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3
 -ヒドロキシ-6'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) -6, 7-2
 ', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメ
 チル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-7'- (N
 -シクロプロピルメチルカルバモイル) -6, 7-2', 3'-インドロモルヒ
 ナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ
 -4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-
 インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6,
 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7
 -2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピ
 ルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-
 シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17
 -シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒド
 ロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4,
 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3
 '-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-
 6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-メチルスル
 ホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17
 -シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒド
 ロキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
 14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4,
 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エ
 チル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-1
 7-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒ
 ドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2'

, 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)メチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)メチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)メチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)メチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-ニトロ

-39-

-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-イ

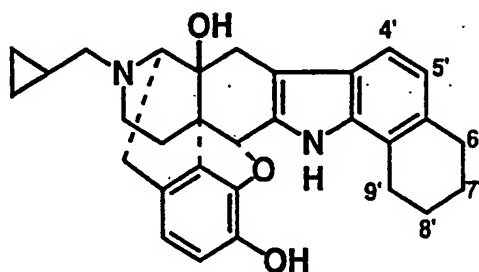
ンドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-
 4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-
 -インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒド
 ロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2',
 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデ
 ヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-6,
 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6
 , 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-メチルスルホ
 ニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセ
 トキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-メ
 チルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-1
 4 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ
 -7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-
 アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-
 ヒドロキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2'
 ', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-
 ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-[2-(N, N-ジ
 メチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-
 アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-
 ヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2'
 ', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-
 ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-[2-(N, N-ジ
 メチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-
 アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-
 ヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-
 インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒド
 ロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メ
 チル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14 β -アセ
 トキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'- (

-41-

N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、
17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ
-3-ヒドロキシ-7'- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2',
3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデ
ヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6,
7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14β-アセトキシ-6
, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-イソチオシア
ナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-14β-アセ
トキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-イ
ソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-1
4β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ
-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-1
4β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ
-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン、17-アリル-1
4β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ
-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン等が挙げられる。

-42-

また、本発明の一般式(II)で表される化合物の内、R¹ がシクロプロピルメチル、R² がヒドロキシ、R³ が水素、R⁴ が水素、Xが—(CH₂)₄—で 6', 7' に結合した化合物 2



2

を、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ[6, 7-b]シクロヘキセノ[g]インドールと命名する。この命名法に従えば、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ[6, 7-b]シクロヘキセノ[g]インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ[6, 7-b]シクロヘキセノ[g]インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-8'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ[6, 7-b]シクロヘキセノ[g]インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-9'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ[6, 7-b]シクロヘキセノ[g]インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ[6, 7-b]シクロヘキセノ[g]インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-7'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ[6, 7-b]シクロヘキセノ[g]インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-8'

ースルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセ
ノ [g] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ
-4, 5 α -エポキシ-9-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ
[6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、17-シクロプロピルメチル
-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6-カルバモイル-6,
7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、1
7-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-
7-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキ
セノ [g] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキ
シ-4, 5 α -エポキシ-8-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ
[6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、17-シクロプロピルメチル
-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9-カルバモイル-6,
7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、1
7-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6-エトキシ
カルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g]
] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ
-7-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シ
クロヘキセノ [g] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4
, 5 α -エポキシ-8-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ
[6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、17-アリル-3, 14 β -
ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9-エトキシカルボニル-6, 7-ジデ
ヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、17-アリ
ル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6-スルファモイル-
6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール
、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7-スル
ファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g]
] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ
-8-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロ
ヘキセノ [g] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5

α -エポキシ-9'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール、17-シクロプロピルメチル-3

-45-

, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ
[6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール、17-シクロプロピルメチル
-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒ
ナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール、17-アリル-3, 14
 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6,
7-b] シクロヘキセノ [e] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒド
ロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シ
クロヘキセノ [f] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4
, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセ
ノ [g] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エ
ポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] イ
ンドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6
, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール、
17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデ
ヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール、17-アリ
ル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモル
ヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール、17-アリル-3, 1
4 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6
, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒ
ドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b]
シクロヘプテノ [g] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-
4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオク
テノ [e] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -
エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f]
インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-
6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール
、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキ
シ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [4, 3-g] インド
ール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エ

ボキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-g] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-e] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-f] インドール、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-g] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [4, 3-g] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-g] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-e] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-f] インドール、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-g] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エボキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エボキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エボキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エボキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エボキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エボキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [4, 3-g] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-g] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-e] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-f] インドール、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-g] インドール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒ

ドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロ
ヘキセノ [g] インドール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒド
ロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペ
ンテノ [e] インドール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロ
キシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペン
テノ [f] インドール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキ
シ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテ
ノ [g] インドール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ
-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ
[e] インドール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-
3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f]
インドール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メ
トキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g]
インドール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メ
トキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e]
インドール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メ
トキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] イ
ンドール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メト
キシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] イン
ドール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキ
シ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [4, 3-g] インド
ール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ
-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-g] インド
ール、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ
-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-e] インドール
、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6
、7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-f] インドール、
17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6,
7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-g] インドール、3

-49-

ーアセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [4, 3-g] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピル

-50-

メチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-g] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-e] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-f] インドール、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-g] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-1

-51-

4 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテ
ノ [f] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-1
4 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテ
ノ [g] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-1
4 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [4,
3-g] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-1
4 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2,
3-g] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-1
4 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3,
2-e] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-1
4 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2,
3-f] インドール、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-1
4 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3,
2-g] インドール、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,
5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b
] シクロヘキセノ [e] インドール、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピ
ルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-、ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒ
ナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール、14 β -アセトキシ-1
7-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジ
デヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、14 β -
アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキ
シ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インド
ール、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ
-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテ
ノ [f] インドール、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,
5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b
] シクロペンテノ [g] インドール、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピ
ルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナ
ノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール、14 β -アセトキシ-17

-52-

ーシクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデ
ヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール、14 β -ア
セトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ
-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インド
ール、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-
3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ
[e] インドール、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5
 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b]
シクロオクテノ [f] インドール、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピル
メチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ
[6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール、14 β -アセトキシ-17-
シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒ
ドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [4, 3-g] インドール、14 β -アセ
トキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-
6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-g] インドール
、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3
-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-
e] インドール、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -
エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピ
リド [2, 3-f] インドール、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメ
チル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6,
7-b] ピリド [3, 2-g] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6,
7-b] シクロヘキセノ [e] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6,
7-b] シクロヘキセノ [f] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6,
7-b] シクロヘキセノ [g] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

-53-

6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] ピリド [4, 3-g] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] ピリド [2, 3-g] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] ピリド [3, 2-e] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] ピリド [2, 3-f] インドール、14 β -アセトキシ-17-ア
リル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [

6, 7-b] ピリド [3, 2-g] インドール等が挙げられるが、もちろんこれ
らに限られるものではない。

-54-

本発明の一般式 (I) で表される化合物の内、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が前記定義に同じで、 R^5 、 R^6 がそれぞれ別個に水素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヨウ素、シアノ、フェニル、炭素数1~3のヒドロキシアルキル、 SR^7 、 $SO_2 R^7$ 、 $(CH_2)_m CO_2 R^7$ (ただし m は0~3の整数、 R^7 は炭素数1~5のアルキル)、 $SO_2 NR^8 R^9$ 、 $CONR^8 R^9$ 、 $(CH_2)_n NR^8 R^9$ (ただし n は1~3の整数、 R^8 、 R^9 はそれぞれ別個に水素、炭素数1~5のアルキル、炭素数4~6のシクロアルキルアルキル)、ニトロ(4', 6', 7' 位のいずれかに結合)の化合物 (Ia) (ただし、 R^5 、 R^6 がともに水素である場合を除く) および一般式 (II) で表される化合物 (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X は前記定義に同じ) は、具体的には以下の条件で得られる。

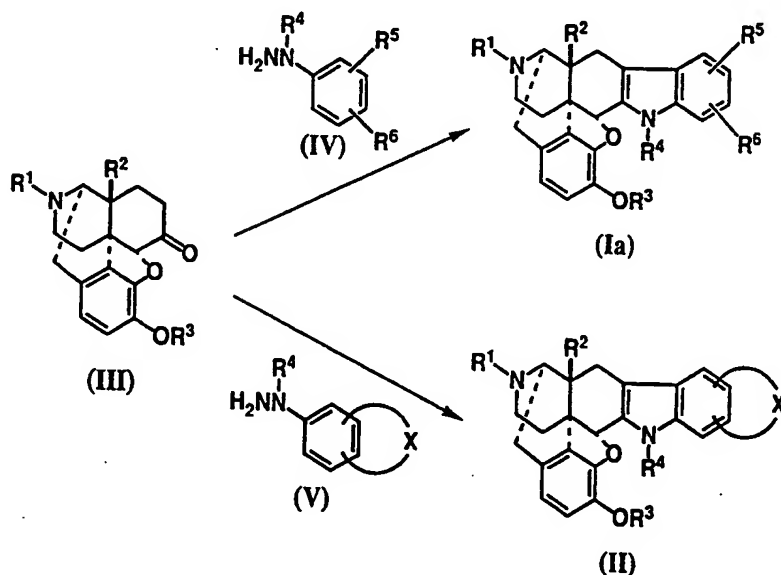


チャート 1

すなわち、一般式 (III) で示される化合物を一般式 (IV) または (V) で示されるフェニルヒドラジン誘導体 (R^4 、 X は前記定義に同じ、 R^5 、 R^6 はそれぞれ別個に水素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヨウ素、シアノ、フェニル、炭素数1~3のヒドロキシアルキル、 SR^7 、 $SO_2 R^7$ 、

-55-

$(\text{CH}_2)_m \text{CO}_2 \text{R}^7$ (ただし m は 0~3 の整数、 R^7 は炭素数 1~5 のアルキル)、 $\text{SO}_2 \text{NR}^8 \text{R}^9$ 、 $\text{CONR}^8 \text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^8 \text{R}^9$ (ただし n は 1~3 の整数、 R^8 、 R^9 はそれぞれ別個に水素、炭素数 1~5 のアルキル、炭素数 4~6 のシクロアルキルアルキル)、ニトロ (2 または 3 位に結合) を表す。ただし、 R^5 、 R^6 がともに水素である場合を除く。) と、溶媒中で酸触媒の存在下反応させることにより容易に得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸系溶媒、DMF、DMSO 等のダイポーラーアプロティック系溶媒を挙げることができるが、中でも、アルコール系溶媒、脂肪酸系溶媒が好ましく、特にエタノール、酢酸が好ましい。酸触媒としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、ギ酸、プロピオン酸等の有機酸が挙げられるが、中でも塩酸、硫酸、メタンスルホン酸が好ましく用いられる。反応温度は、0-300℃の範囲が考えられるが、中でも、25-150℃の範囲が好ましく、特に、60-120℃の範囲が好ましい。

一般式 (I) で示される化合物の内、 R^1 、 R^2 、 R^4 が前記定義に同じで、 R^3 が水素、 R^5 が $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^8 \text{R}^9$ ($n=1$ 、 R^8 、 R^9 は前記定義に同じ)、 R^6 が水素の誘導体 (I d) は、 R^1 、 R^2 、 R^4 が前記定義に同じで、 R^3 が水素、 R^5 が $\text{CONR}^8 \text{R}^9$ (R^8 、 R^9 は前記定義に同じ)、 R^6 が水素の誘導体 (I b) から得ることもできる。

-56-

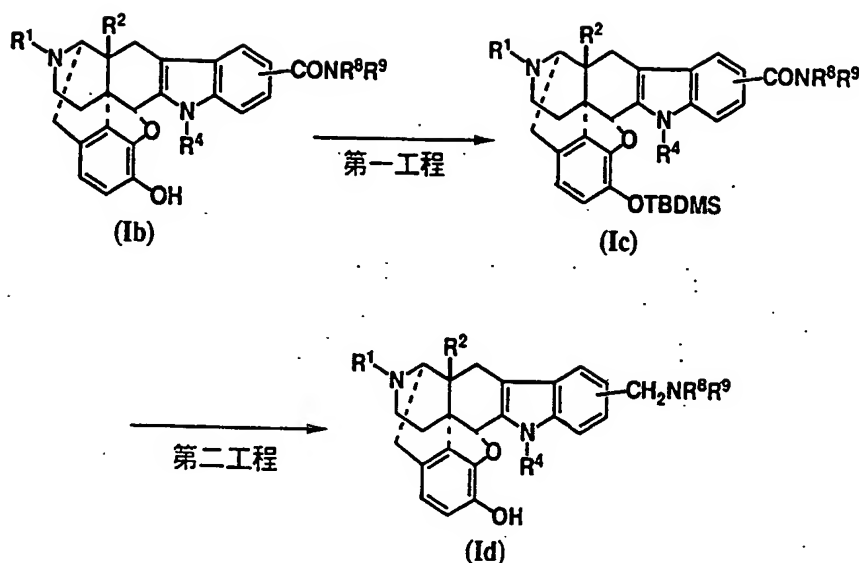


チャート 2

第一工程は、塩基の存在下フェノール性水酸基をtert-ブチルジメチルシリル基で保護する工程である。塩基として、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、イミダゾール等が用いられ、通常はイミダゾールで満足すべき結果が得られる。溶媒は塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒やDMF等が用いられ、中でもDMFが好ましい。反応温度は、 $-50-150^{\circ}\text{C}$ の範囲が考えられるが、通常は、 $0-30^{\circ}\text{C}$ で満足すべき結果が得られる。第二工程は、アミドを還元してアミンに変換した後、保護基を除去する工程である。還元剤として、水素化アルミニウムリチウム、ジボラン、水素化ジイソブチルアルミニウム等が考えられるが、ジボランが最も好ましい。溶媒はエーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒が好ましく、通常はTHFで満足すべき結果が得られる。反応は $-50-150^{\circ}\text{C}$ の範囲で実行でき、特に $50-100^{\circ}\text{C}$ の範囲で良好な結果を与える。保護基の除去は、還元反応の後処理に酸を用いることにより、同時に行われる。反応は、反応溶液に直接酸を加えて行なわれる。用いる酸として、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられ、中でも塩酸が好ましい。反応は $0-150^{\circ}\text{C}$ の範囲で実行可能で、特に $50-100^{\circ}\text{C}$ の範囲で良好な結果を与える。

-57-

一般式 (I) で示される化合物の内、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が前記定義に同じで、 R^5 がイソチオシアナト (4', 6', 7' 位のいずれかに結合)、 R^6 が水素の誘導体 (I g) は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が前記定義に同じで、 R^5 がニトロ (4', 6', 7' 位のいずれかに結合)、 R^6 が水素の誘導体 (I e) から二工程で得ることができる。

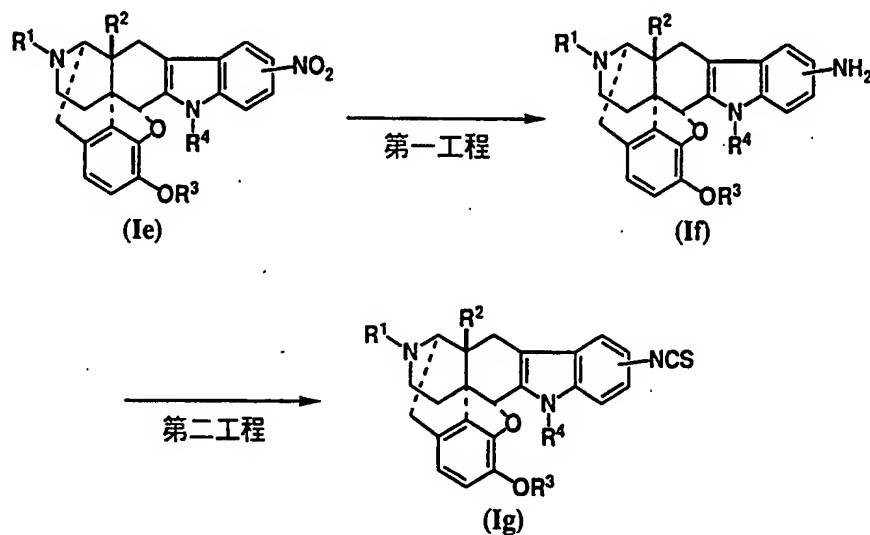


チャート 3

第一工程は、ニトロ基を還元してアミノ基に変換する工程である。還元の方法としては、パラジウムや白金等の触媒を用いる水素添加、水素化アルミニウムリチウム等の水素化金属による還元、鉄、スズ、亜鉛等の金属と酸を用いる方法、塩化第一スズによる還元等が挙げられるが、塩化第一スズを用いることにより、満足すべき結果が得られる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒が好ましく、特にエタノールが好ましい。反応温度は、 $0-80^{\circ}\text{C}$ の範囲が考えられ、特に $50-80^{\circ}\text{C}$ が好ましい。第二工程はアミンをチオホスゲンと反応させて、イソチオシアネートに変換する工程である。溶媒は、クロロホ

-58-

ルム、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒と、炭酸水素ナトリウム水溶液または希塩酸の二相系が好ましく、特にクロロホルム-希塩酸が好ましい。反応は、 $-50-60^{\circ}\text{C}$ で実行可能で、特に $0-30^{\circ}\text{C}$ の範囲が好ましい。

一般式 (IV) で示されるフェニルヒドラジン誘導体 [R⁴ は前記定義に同じ。R⁵、R⁶ はそれぞれ別個に水素、ヨウ素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、炭素数1~3のヒドロキシアルキル、SR⁷、SO₂R⁷、(CH₂)_mCO₂R⁷ (ただしmは0~3の整数、R⁷は炭素数1~5のアルキルを表す)、SO₂NR⁸R⁹、CONR⁸R⁹、(CH₂)_nNR⁸R⁹ (ただしnは1~3の整数、R⁸、R⁹はそれぞれ別個に水素、炭素数1~5のアルキル、炭素数4~6のシクロアルキルアルキルを表す)、ニトロ (2または3位に結合) である。ただし、R⁵、R⁶がともに水素である場合を除く。] は、市販品もしくは合成品が用いられる。R⁴が水素の誘導体 (IVa) はチャート4に示すルートにより、ニトロベンゼン誘導体 (VI) あるいはアニリン誘導体 (VII) より導かれる。

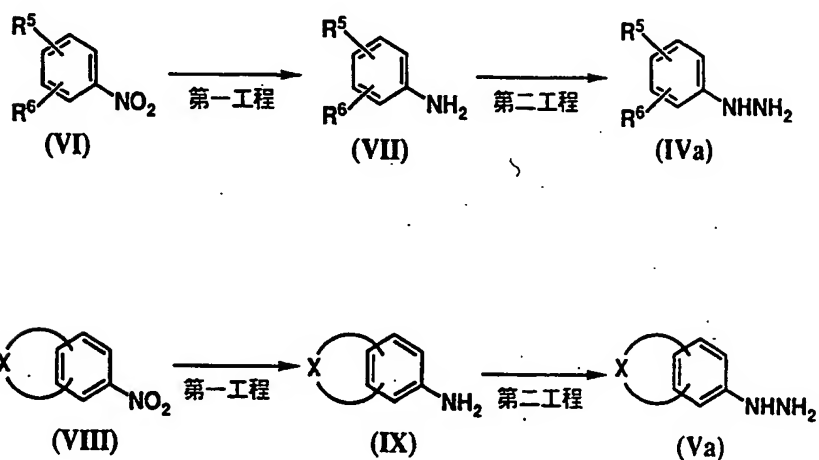


チャート 4

-59-

第一工程はニトロ基をアミノ基に還元する工程である。チャート2の第一工程と同様に種々の方法が挙げられるが、水素添加あるいは塩化第一スズを用いる還元で満足すべき結果が得られる。水素添加の触媒としては酸化白金、パラジウム-炭素等を用いることができ、反応は通常1気圧の水素圧下で進行する。溶媒は、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒が好ましく、中でもメタノールが好ましい。反応温度は、 $-20-60^{\circ}\text{C}$ の範囲が考えられ、特に $0-30^{\circ}\text{C}$ の範囲が好ましい。塩化第一スズを用いる場合の反応条件はチャート2の第一工程と同様である。第二工程は、酸性条件下、亜硝酸イオンと反応させてジアゾ化した後、還元によりヒドラジンに導く工程である。ジアゾ化剤は、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等が用いられ、通常は亜硝酸ナトリウムで満足すべき結果が得られる。反応は濃塩酸を溶媒として行われる。反応は、 $-30-100^{\circ}\text{C}$ で実行でき、特に $-10-30^{\circ}\text{C}$ が好ましく、通常は 0°C で行われる。還元は、酸の存在下、塩化第一スズ、スズ、鉄、亜鉛等を用いて行うことができ、通常は塩化第一スズで満足すべき結果が得られる。反応には、濃塩酸が溶媒として用いられ、反応温度は $-30-50^{\circ}\text{C}$ が好ましく、通常は 0°C で良好な結果が得られる。

一般式(V)で表される化合物の内、 R_4 が水素の化合物(Va; Xは前記定義に同じ。)も、同様に(VIII)あるいは(IX)から得ることができる。

R_4 が前記定義に同じで、 R_5 が CONR^8R^9 (R^8 、 R^9 は前記定義に同じ。)、 R_6 が水素のフェニルヒドラジン誘導体(IVf)は、 R_4 が前記定義に同じで、 R_5 が CO_2R^7 (R^7 は前記定義に同じ。)、 R_6 が水素のフェニルヒドラジン誘導体(IVb)からチャート5に示す方法で合成することもできる。

-60-

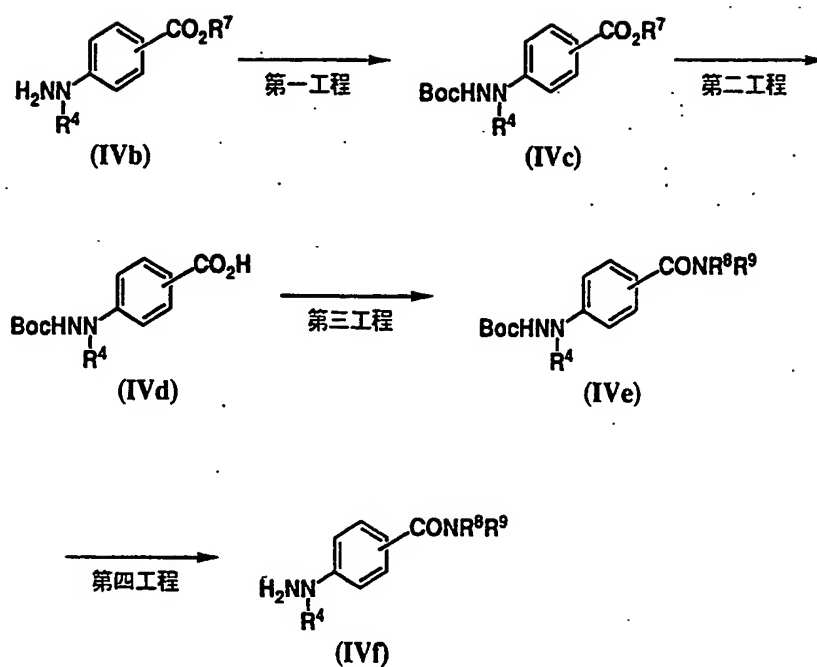


チャート 5

第一工程は、ヒドラジンをtert-ブトキシカルボニル基で保護する工程である。反応には、ジ-tert-ブチルジカルボナートが用いられる。溶媒は、有機溶媒と塩基性水溶液の混合溶媒系が用いられ、有機溶媒として、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒が、塩基性水溶液として、炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等が好ましく、中でも、クロロホルム-炭酸水素ナトリウム水溶液系が好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。反応は、0-150℃の範囲で実行でき、通常は50-100℃の範囲で満足すべき結果が得られる。第二工程は、塩基性条件下、エステルを加水分解する工程である。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられる。溶媒は、ジオキサン、THF等のエーテル系溶媒と水の混合溶媒が好ましく用いられる。反応は、0-150℃の範囲で進行。

-61-

するが、通常は50-100℃の範囲で満足すべき結果が得られる。第三工程は、カルボン酸をアミンと縮合させてアミドに変換する工程である。縮合剤は、DCC、3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩等が用いられ、特に、後処理の容易さから、3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩が好ましい。溶媒は、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒が好ましく用いられる。反応は、0-150℃の範囲で実行でき、特に、20-80℃が好ましい。第四工程は、酸性条件下、ヒドラジンの保護基を除去する工程である。用いる酸は、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられるが、中でも、塩酸が好ましい。溶媒は、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等が好ましく、通常は酢酸エチルで満足すべき結果が得られる。反応は-20-100℃の範囲で実行でき、特に0-30℃が好ましい。

本発明の化合物を免疫抑制剤、脳細胞保護剤、抗アレルギー剤又は抗炎症剤として臨床に適用する際には、フリーの塩基またはその酸付加塩自体でも良く、また安定剤、緩衝剤、希釈剤、等張剤、防腐剤等の賦形剤を適宜混合しても良い。剤型としては注射剤、舌下剤、カプセル剤、座薬、経口剤等、種々の形態の物が用いられる。投与量は、投与対象、投与方法、症状により適宜決定されるが、注射剤の場合は0.0001-1g/日の範囲で投与される。また、経口剤の場合は0.001-10g/日の範囲で投与される。本発明の化合物を含む薬剤は0.05-99%の範囲で含むものが考えられ、通常は注射剤の場合は0.5-20%、経口剤の場合は0.1-50%の範囲で含む薬剤が用いられる。

実施例

以下、実施例、参考例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

参考例1

N, N-ジメチル-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン

2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン4.17g(市販の塩酸塩を塩フリー化したもの)に水1.1mlを加え、さらに0℃に冷却してギ酸4.8ml、35%ホルマリン水溶液4.7mlを加えて1時間還流した。反応溶液を0℃に冷却し

-62-

、2 N水酸化ナトリウム水溶液55 mlを加えて塩基性にした後、塩析してエーテル(2×60 ml)で抽出し、有機層を合わせて乾燥し、濃縮すると、標題化合物の未精製物4.91 gが得られた。

NMR (90 MHz, CDCl₃)

δ 2.30 (6H, s), 2.43-2.67 (2H, m), 2.79-3.07 (2H, m), 7.38 (2H, d, J=9 Hz), 8.16 (2H, d, J=9 Hz).

2-(4-ニトロフェニル)エチルアミンの代わりに、2-(3-ニトロフェニル)エチルアミン、2-(2-ニトロフェニル)エチルアミン、4-ニトロベンジルアミン、3-ニトロベンジルアミン、2-ニトロベンジルアミンを用いれば、それぞれ、N,N-ジメチル-2-(3-ニトロフェニル)エチルアミン、N,N-ジメチル-2-(2-ニトロフェニル)エチルアミン、N,N-ジメチル-4-ニトロベンジルアミン、N,N-ジメチル-3-ニトロベンジルアミン、N,N-ジメチル-2-ニトロベンジルアミンが得られる。

参考例2

4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アニリン

参考例1で得られた未精製のN,N-ジメチル-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン4.91 gをメタノール70 mlに溶解し、酸化白金96.1 mgを加えて水素雰囲気下(1気圧)、室温で攪拌した。途中、1時間後に酸化白金49.3 mgを追加して、合計4時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾過残渣をメタノールで洗浄した。この濾液および洗浄液を合わせて濃縮すると、標題化合物の未精製物4.11 gが得られた。

NMR (90 MHz, CDCl₃)

δ 2.28 (6H, s), 2.37-2.92 (4H, m), 3.55 (2H, br s, NH₂), 6.63 (2H, d, J=9 Hz), 7.01 (2H, d, J=9 Hz).

参考例3

4-ジメチルアミノメチルアニリン

N,N-ジメチル-4-ニトロベンジルアミン2.93 gをエタノール30 mlに溶解し、塩化スズ(II)二水和物18.3 gを加えて70℃で40分間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却し、2 N水酸化ナトリウム水溶液100 mlを加えて

-63-

塩基性にした後、酢酸エチル (2×100 ml) で抽出し、有機層を合わせて乾燥し、濃縮すると、標題化合物の未精製物 2.46 g が得られた。

NMR (90 MHz, CDCl₃)

δ 2.20 (6H, s), 3.39 (2H, br s), 3.62 (2H, br s, NH₂), 6.63 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.5 Hz).

N, N-ジメチル-4-ニトロベンジルアミンの代わりに、N, N-ジメチル-3-ニトロベンジルアミン、N, N-ジメチル-2-ニトロベンジルアミンを用いれば、3-ジメチルアミノメチルアニリン、2-ジメチルアミノメチルアニリンが得られる。

参考例 4

4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルヒドラジン

参考例 2 で得られた未精製の 4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アニリン 2.18 g を 0℃ で濃塩酸 26 ml に溶解し、これに亜硝酸ナトリウム 1.92 g の水 8 ml 溶液をゆっくりと滴下し、そのまま 0℃ で 1 時間攪拌した。この反応溶液を、塩化スズ (II) 二水和物 12.7 g の濃塩酸 5 ml 溶液に 0℃ で加え、そのまま 1 時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム約 17 g を 0℃ で加えて塩基性とし、クロロホルム (2×50 ml) で抽出し、有機層を合わせて乾燥し、濃縮すると油状物 1.90 g が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル; アンモニア飽和クロロホルム] で精製すると、標題化合物 1.10 g (収率 46%, 3 段階) が得られた。

NMR (90 MHz, CDCl₃)

δ 2.28 (6H, s), 2.38-2.83 (4H, m), 3.38 (2H, br s, NH₂), 5.10 (1H, br s, NH), 6.74 (2H, d, J=9 Hz), 7.08 (2H, d, J=9 Hz).

参考例 2、4 に従い、N, N-ジメチル-2-(4-ニトロフェニル)エチルアミンの代わりに、N, N-ジメチル-2-(3-ニトロフェニル)エチルアミン、N, N-ジメチル-2-(2-ニトロフェニル)エチルアミン、3-ニトロ

-64-

フェネチルアルコール、N-シクロプロピルメチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド、N-シクロプロピルメチル-3-ニトロベンゼンスルホンアミド、N-シクロプロピルメチル-2-ニトロベンゼンスルホンアミド、4-ニトロフェニル酢酸エチル、3-ニトロフェニル酢酸エチル、2-ニトロフェニル酢酸エチル、N,N-ジメチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド、N,N-ジメチル-3-ニトロベンゼンスルホンアミド、N,N-ジメチル-2-ニトロベンゼンスルホンアミド、3-ニトロベンゼンスルホンアミドを用いれば、それぞれ、3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルヒドラジン、2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルヒドラジン、3-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジン、4-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、3-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、2-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、4-エトキシカルボニルメチルフェニルヒドラジン、3-エトキシカルボニルメチルフェニルヒドラジン、2-エトキシカルボニルメチルフェニルヒドラジン、4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、3-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、3-スルファモイルフェニルヒドラジンが得られる。

また、参考例4に従い、4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アニリンの代わりに、4-ジメチルアミノメチルアニリン、3-ジメチルアミノメチルアニリン、2-ジメチルアミノメチルアニリン、4-アミノフェネチルアルコール、2-アミノフェネチルアルコール、2-アミノベンゼンスルホンアミド、4-アミノベンゾニトリル、3-アミノベンゾニトリル、4-アミノピフェニル、3-アミノピフェニル、2-アミノピフェニル、3-トリフルオロメトキシアニリン、2-トリフルオロメトキシアニリン、4-ヨードアニリン、3-ヨードアニリン、2-ヨードアニリン、4-アミノ安息香酸エチル、3-アミノ安息香酸エチル、2-アミノ安息香酸エチル、4-アミノ安息香酸メチル、3-アミノ安息香酸メチル、2-アミノ安息香酸メチル、1-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、5-ア

ミノイソキノリン、5-アミノキノリン、6-アミノキノリン、8-アミノキノリン、4-アミノインダン、5-アミノインダン、1-アミノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン、2-アミノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン、1-アミノ-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン、2-アミノ-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン、1-アミノ-5-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-アミノ-6-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-アミノ-7-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-アミノ-8-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-アミノ-5-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-アミノ-6-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-アミノ-7-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-アミノ-8-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-アミノ-5-スルファモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-アミノ-6-スルファモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-アミノ-7-スルファモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-アミノ-8-スルファモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンを用いればそれぞれ、4-(N, N-ジメチルアミノメチル)フェニルヒドラジン、3-(N, N-ジメチルアミノメチル)フェニルヒドラジン、2-(N, N-ジメチルアミノメチル)フェニルヒドラジン、4-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジン、2-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジン、2-スルファモイルフェニルヒドラジン、4-シアノフェニルヒドラジン、3-シアノフェニルヒドラジン、4-フェニルフェニルヒドラジン、3-フェニルフェニルヒドラジン、2-フェニルフェニルヒドラジン、3-トリフルオロメトキシフェニルヒドラジン、2-トリフルオロメトキシフェニルヒドラジン、4-ヨードフェニルヒドラジン、3-ヨードフェニルヒドラジン、2-ヨードフェニルヒドラジン、4-エトキシカルボニルフェニルヒドラジン、3-エトキシカルボニルフェニルヒドラジン、2-エトキシカルボニルフェニルヒドラジン、4-メトキシカルボニルフェニルヒド

-66-

ラジン、3-メトキシカルボニルフェニルヒドラジン、2-メトキシカルボニルフェニルヒドラジン、1-ヒドラジノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、2-ヒドラジノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、5-ヒドラジノイソキノリン、5-ヒドラジノキノリン、6-ヒドラジノキノリン、8-ヒドラジノキノリン、4-ヒドラジノインダン、5-ヒドラジノインダン、1-ヒドラジノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン、2-ヒドラジノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン、1-ヒドラジノ-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン、2-ヒドラジノ-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン、1-ヒドラジノ-5-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-6-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-7-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-8-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-5-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-6-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-7-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-8-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-5-スルファモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-6-スルファモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-7-スルファモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-8-スルファモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンが得られる。

参考例 5

1-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-メトキシカルボニルフェニル)ヒドラジン

3-メトキシカルボニルフェニルヒドラジン・メタンスルホン酸塩 4.00 g をクロロホルム 40 ml に溶解し、この溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.31 g / 30 ml)、ジ-tert-ブチルジカルボナート 3.6 ml を加え、1 時間還流した。室温まで放冷後、分液し、水層をクロロホルム (2 × 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて乾燥し、濃縮すると、標題化合物の未精製物 4.68 g が得られた。

NMR (90 MHz, CDCl₃)

δ 1.44 (9H, s), 3.90 (3H, s), 5.85 (1H, br s, NH), 6.44 (1H, m, NH), 7.00 (1H, ddd, J=8, 3, 2 Hz), 7.30 (1H, ddd, J=8, 8, 1 Hz), 7.47-7.63 (2H, m).

参考例 6

3-(2-tert-ブトキシカルボニルヒドラジノ)安息香酸

未精製の 1-tert-ブトキシカルボニル-2-(3-メトキシカルボニルフェニル)ヒドラジン 4.68 g を 1,4-ジオキサン 75 ml に溶解し、3 N 水酸化カリウム水溶液 25 ml を加えて、1 時間還流した。反応溶液を 0℃ に冷却し、3 N 塩酸約 25 ml を加えて酸性にし、塩析後、酢酸エチル (2 × 50 ml) で抽出し、有機層を合わせて乾燥し、濃縮すると、標題化合物の未精製物 4.40 g が得られた。

NMR (90 MHz, CDCl₃)

δ 1.47 (9H, s), 5.5-6.4 (2H, br s, OH, NH), 6.60 (1H, m, NH), 7.05 (1H, m), 7.32 (1H, br dd, J=8, 8 Hz), 7.50-7.70 (2H, m).

参考例 7

1-tert-ブトキシカルボニル-2-[3-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)フェニル]ヒドラジン

未精製の 3-(2-tert-ブトキシカルボニルヒドラジノ)安息香酸 4.40 g をジクロロメタン 80 ml に溶解し、シクロプロピルメチルアミン 1.78 g お

-68-

よび 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩 3.45 g を加え、2 時間還流した。反応溶液を室温まで放冷後、水 50 ml、1 N 塩酸 50 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml で順次洗浄し、乾燥し、濃縮すると、粗結晶 3.42 g が得られた。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより 2 回再結晶すると、標題化合物 1.29 g (収率 40%, 3 段階) が得られた。

NMR (90 MHz, CDCl₃)

δ 0.29 (2H, m), 0.58 (2H, m), 1.15 (1H, m), 1.46 (9H, s), 3.28 (2H, dd, J=7.0, 6.5 Hz), 5.58 (1H, m, NH), 6.21 (1H, m, NH), 6.47 (1H, br s, NH), 6.95 (1H, m), 7.15-7.38 (3H, m).

参考例 8

3-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル) フェニルヒドラジン

1-tert-ブトキシカルボニル-2-[3-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル) フェニル] ヒドラジン 1.92 g を酢酸エチル 5 ml に溶解し、2 N 塩酸/酢酸エチル溶液約 12 ml を加え、生じた懸濁液を室温で 4 時間攪拌した。反応混合液に 2 N アンモニア水 15 ml を加え、酢酸エチル 20 ml で抽出し、乾燥後、濃縮すると、粗結晶 1.28 g が得られた。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶すると、標題化合物 1.20 g (収率 93%) が得られた。

NMR (90 MHz, CDCl₃)

δ 0.30 (2H, m), 0.59 (2H, m), 1.15 (1H, m), 1.7-4.3 (3H, br s, NH₂, NH), 3.31 (2H, dd, J=7.0, 5.5 Hz), 6.25 (1H, m, NH), 6.93 (1H, m), 7.05-7.38 (3H, m).

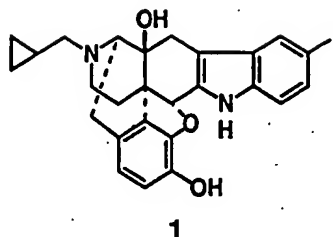
参考例 5~8 に従い、3-メトキシカルボニルフェニルヒドラジンの代わりに、4-メトキシカルボニルフェニルヒドラジン、2-メトキシフェニルヒドラジンを用いれば、それぞれ、4-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル) フェニルヒドラジン、2-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル) フェニルヒドラジンが得られる。

実施例 1

17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,

-69-

14β-ジヒドロキシ-5'-ヨード-6,7-2',3'-インドロモルヒナン 1



ナルトレキソン塩酸塩 950 mg と 4-ヨードフェニルヒドラジン 590 mg を 15 ml のエタノールに溶かし、これにメタンスルホン酸 0.36 ml を加えて 3 時間加熱、還流した。反応混合物を室温まで冷却後、氷冷下、20 ml の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、30 ml のクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて 15 ml の飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル；クロロホルム：メタノール：28% アンモニア水 (97:3:0.3)] で精製した。得られたパウダーをメタノールに懸濁し、メタンスルホン酸を加えてメタンスルホン酸塩とした後、カラムクロマトグラフィー [セファデックス LH-20；メタノール] で精製すると、492 mg の標題化合物のメタンスルホン酸塩が得られた (収率 31%)。

1・メタンスルホン酸塩

mp 220 °C (分解)

NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.44 (1H, m), 0.49 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.72 (1H, m), 1.10 (1H, m), 1.82 (1H, br d, J=11.7 Hz), 2.29 (3H, s), 2.50-2.63 (2H, m), 2.70 (1H, m), 2.91 (1H, d, J=16.1 Hz), 2.92 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.22 (1H, dd, J=19.5, 6.8 Hz), 3.36-3.47 (2H, m), 4.04 (1H, d, J=6.4 Hz), 5.68 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.37 (1H, dd, 8.3, 1.7 Hz), 7.70 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.94 (1H, br s), 9.25 (1H, s), 11.55 (1H, s).

-70-

IR (KBr)

 ν 3350, 3220, 1510, 1195, 1048 cm^{-1} .

Mass (FAB)

 m/z 541 ((M+H))⁺.元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{I} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 50.38; H, 4.67; N, 4.35; I, 19.71; S, 4.98.

実測値: C, 50.39; H, 4.91; N, 4.35; I, 19.76; S, 4.92.

4-ヨードフェニルヒドラジンの代わりに、4-エトキシカルボニルフェニルヒドラジン、4-トリフルオロメトキシフェニルヒドラジン、4-スルファモイルフェニルヒドラジン、4-メチルスルホニルフェニルヒドラジン、4-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)フェニルヒドラジン、4-シアノフェニルヒドラジン、4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]フェニルヒドラジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)メチルフェニルヒドラジン、4-フェニルフェニルヒドラジン、4-メチルチオフェニルヒドラジン、4-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、4-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジン、4-エトキシカルボニルメチルフェニルヒドラジン、1-メチル-1-[4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]フェニル]ヒドラジン、1-メチル-1-[4-(N,N-ジメチルアミノ)メチルフェニル]ヒドラジン、1-メチル-1-(4-フェニルフェニル)ヒドラジン、1-メチル-1-(4-メチルチオフェニル)ヒドラジンをいれれば、それぞれ、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン3、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン4、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン5、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルス

-71-

ルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン6、17-シクロプロピル
 メチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ
 -5'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) -6, 7-2', 3'-イ
 ンドロモルヒナン7、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4,
 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'
 -インドロモルヒナン8、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ
 -4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'- [2- (N, N-ジ
 メチルアミノ) エチル] -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン9、17-
 シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β
 -ジヒドロキシ-5'- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'
 -インドロモルヒナン10、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒド
 ロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-フェニル-6, 7
 -2', 3'-インドロモルヒナン11、17-シクロプロピルメチル-6, 7
 -ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチル
 チオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン12、17-シクロプロピルメ
 チル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-
 5'- (N-シクロプロピルメチルスルファモイル) -6, 7-2', 3'-イ
 ンドロモルヒナン13、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4
 , 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'- (N, N-ジメチルスル
 ファモイル) -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン14、17-シクロプロ
 ピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒド
 ロキシ-5'- (2-ヒドロキシエチル) -6, 7-2', 3'-インドロモル
 ヒナン15、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エ
 ポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニルメチル-6, 7
 -2', 3'-インドロモルヒナン16、17-シクロプロピルメチル-6, 7
 -ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル
 -5'- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] -6, 7-2', 3'-イ
 ンドロモルヒナン17、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4
 , 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-5'- (N, N

ージメチルアミノ)メチル-6, 7-⁻⁷²⁻2', 3'-インドロモルヒナン18、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン19、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン20が得られる。

ナルトレキソン塩酸塩の代わりにナロキソン塩酸塩を用い、フェニルヒドラジン誘導体として、4-ヨードフェニルヒドラジン、4-エトキシカルボニルフェニルヒドラジン、4-トリフルオロメトキシフェニルヒドラジン、4-スルファモイルフェニルヒドラジン、4-メチルスルホニルフェニルヒドラジン、4-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)フェニルヒドラジン、4-シアノフェニルヒドラジン、4-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]フェニルヒドラジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)メチルフェニルヒドラジン、4-フェニルフェニルヒドラジン、4-メチルチオフェニルヒドラジン、4-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、4-(N, N-ジメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、4-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジン、4-エトキシカルボニルメチルフェニルヒドラジン、1-メチル-1-[4-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]フェニル]ヒドラジン、1-メチル-1-[4-(N, N-ジメチルアミノ)メチルフェニル]ヒドラジン、1-メチル-1-(4-フェニルフェニル)ヒドラジン、1-メチル-1-(4-メチルチオフェニル)ヒドラジンを用いれば、それぞれ、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-ヨード-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン21、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン22、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン23、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン24、

-73-

17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 25、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 26、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 27、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 28、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 29、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 30、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 31、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 32、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N, N-ジメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 33、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(2-ヒドロキシエチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 34、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 35、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 36、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒ

ナン37、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン38、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン39が得られる。

3・メタンスルホン酸塩 (収率52%)

mp >220 °C (分解).

NMR (400 MHz, DMSO-d6)

δ 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.74 (1H, m), 1.14 (1H, m), 1.31 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.83 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.60 (1H, d, J=16.1 Hz), 2.61 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.02 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.12 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J=20.0, 6.8 Hz), 3.39 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=20.0 Hz), 4.09 (1H, br d, J=6.4 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.71 (1H, s), 6.35 (1H, br s, OH), 6.61 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 8.07 (1H, br s), 8.95 (1H, m, NH+), 9.26 (1H, br s, OH), 11.80 (1H, s, NH).

IR (KBr)

ν 3400, 1702, 1638, 1626, 1464, 1330, 1311, 1249, 1207, 1172, 1116, 1046, 870, 774 cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 497 ((M+H)⁺).

元素分析値 C₂₉H₃₀N₂O₅ · CH₃SO₃H · 0.7 H₂Oとして

計算値: C, 60.53; H, 5.99; N, 4.71; S, 5.36.

実測値: C, 60.53; H, 6.20; N, 4.65; S, 5.57.

4・塩酸塩 (収率57%)

mp 235 °C (分解)

NMR (500 MHz, DMSO-d6)

δ 0.44 (1H, m), 0.51 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.73 (1H, m), 1.11 (1H,

-75-

m), 1.82 (1H, br d, J=11.6 Hz), 2.54 (1H, d, J=15.9 Hz), 2.62 (1H, td, J=12.8, 4.3 Hz), 2.71 (1H, m), 2.97 (1H, m) 2.99 (1H, d, J=15.9 Hz), 3.12 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J=19.5, 6.7 Hz), 3.36 (1H, m), 3.44 (1H, d, J=19.5 Hz), 4.11, (1H, d, J=6.1 Hz), 5.70 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.66 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.30 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.99 (1H, br s), 9.27 (1H, s), 11.66 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3270, 1508, 1460, 1267, 1205, 1152, 1116, 868, 801 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 499 ((M+H)⁺).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{F} \cdot \text{HCl}$ として

計算値: C, 60.62; H, 4.90; N, 5.24; F, 10.65; Cl, 6.63.

実測値: C, 60.66; H, 5.06; N, 5.37; F, 10.40; Cl, 6.44.

5・メタンスルホン酸塩 (収率 68%)

mp 184 °C (分解)

NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.64 (1H, m), 0.74 (1H, m), 1.10 (1H, m), 1.83 (1H, br d, J=11.0 Hz), 2.30 (3H, s) 2.59 (1H, d, J=15.9 Hz), 2.61 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.95 (1H, m) 2.98 (1H, d, J=15.9 Hz), 3.13 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.44 (1H, d, J=19.5 Hz), 4.09 (1H, d, J=6.7 Hz), 5.72 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.10 (2H, s), 7.50 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.5, 1.8 Hz), 7.86 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.93 (1H, br s), 9.22 (1H, s), 11.79 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3190, 1626, 1508, 1462, 1328, 1195, 1154, 1046, 774, 625 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 494 ((M+H)⁺).

元素分析値 $C_{26}H_{27}N_3 O_5 S \cdot CH_3 SO_3 H \cdot 0.5 H_2 O$ として

計算値: C, 54.17; H, 5.39; N, 7.02; S, 10.71 .

実測値: C, 54.50; H, 5.51; N, 6.84; S, 10.39 .

6・メタンスルホン酸塩 (収率75%)

mp 205 °C (分解)

NMR (400 MHz, DMSO-d6)

δ 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.73 (1H, m), 1.11 (1H, m), 1.84 (1H, br d, J=11.2 Hz), 2.30 (3H, s), 2.60 (1H, d, J=16.1 Hz), 2.63 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.03 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.10 (3H, s), 3.12 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=20.0 Hz), 4.08 (1H, d, J=6.3 Hz), 5.74 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.97 (1H, br s), 9.27 (1H, s), 11.99 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3410, 1626, 1508, 1460, 1330, 1292, 1195, 1125, 1048, 774 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 493 ((M+H)⁺).

元素分析値 $C_{27}H_{28}N_2 O_5 S \cdot CH_3 SO_3 H \cdot 0.5 H_2 O$ として

計算値: C, 56.27; H, 5.56; N, 4.69; S, 10.73.

実測値: C, 56.30; H, 5.74; N, 4.62; S, 10.56.

7・メタンスルホン酸塩 (収率73%)

mp >240 °C (分解).

NMR (400 MHz, DMSO-d6)

δ 0.21 (2H, m), 0.41 (2H, m), 0.45 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.73 (1H, m), 1.02 (1H, m), 1.11 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.58 (1H, d, J=16.1 Hz), 2.60 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.00 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.09-3.18 (3H, m), 3.26 (1H, dd, J=19.6, 6.8 Hz), 3.37 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=19.6 Hz), 4.08 (1H,

-77-

br d, $J=6.3$ Hz), 5.70 (1H, s), 6.38 (1H, br s, OH), 6.60 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J=8.8, 1.5$ Hz), 8.00 (1H, br s), 8.34 (1H, t, $J=5.6$ Hz, NH), 8.95 (1H, m, NH+), 9.25 (1H, br s, OH), 11.59, (1H, s, NH).

IR (KBr)

ν 3420, 1630, 1620, 1543, 1466, 1328, 1209, 1197, 1116, 1048, 870, 818, 785 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 512 ((M+H)⁺).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 62.50; H, 6.20; N, 6.83; S, 5.21.

実測値: C, 62.10; H, 6.38; N, 7.00; S, 5.60.

8・メタンスルホン酸塩 (収率40%)

mp 250 °C (分解、メタンスルホン酸塩)

NMR (フリー体、400 MHz, acetone- d_6 - D_2O)

δ 0.20 (2H, m), 0.54 (2H, m), 0.96 (1H, m), 1.72 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.48 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 2.62 (1H, d, $J=14.7$ Hz), 2.79 (1H, m), 2.86 (1H, m), 2.88 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 3.18 (1H, d, $J=18.6$ Hz), 3.41 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 5.62 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=8.3, 1.5$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=1.0$ Hz)

IR (KBr)

ν 3370, 2220, 1622, 1462, 1325, 1116, 870 cm^{-1} .

Mass (EI)

m/z 439 (M⁺).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1.1\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 60.90; H, 5.53; N, 7.58; S, 6.36

実測値: C, 60.72; H, 5.82; N, 7.62; S, 6.31

9・2メタンスルホン酸塩 (収率35%)

-78-

mp >210 °C (分解).

NMR (500 MHz, DMSO-d6)

δ 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.72 (1H, m), 1.11 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.32 (6H, s), 2.52 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.80 (6H, s), 2.90-3.01 (4H, m), 3.12 (1H, m), 3.18-3.50 (5H, m), 4.06 (1H, m), 5.68 (1H, s), 6.33 (1H, br s, OH), 6.58 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.62 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.03 (1H, br d, J=8.5 Hz), 7.25 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.92 (1H, m, NH+), 9.20 (1H, br s, OH), 9.31 (1H, m, NH+), 11.30 (1H, s, NH).

IR (KBr)

 ν 3410, 1649, 1638, 1626, 1460, 1330, 1197, 1052, 783 cm^{-1} .

Mass (FAB)

 m/z 486 ((M+H)+).元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 55.09; H, 6.53; N, 6.02; S, 9.19.

実測値: C, 55.09; H, 6.91; N, 5.83; S, 9.18.

10・メタンスルホン酸塩 (収率55%)

mp >180 °C (分解).

NMR (400 MHz, DMSO-d6)

δ 0.44 (1H, m), 0.51 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.73 (1H, m), 1.11 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.48-2.78 (3H, m), 2.67 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.89-2.98 (2H, m), 3.14 (1H, m), 3.27 (1H, dd, J=20.0, 6.3 Hz), 3.39 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=20.0 Hz), 4.07 (1H, m), 4.26-4.34 (2H, m), 5.70 (1H, s), 6.35 (1H, s, OH), 6.59 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.63 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.23 (1H, br d, J=8.3 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.46 (1H, s), 8.92 (1H, m, NH+), 9.23 (1H, s, OH), 9.39 (1H, m, NH+), 11.59 (1H, s, NH).

IR (KBr)

 ν 3380, 1638, 1626, 1466, 1330, 1197, 1116, 1060, 936, 785 cm^{-1} .

-79-

Mass (FAB)

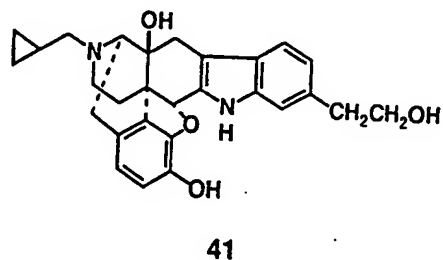
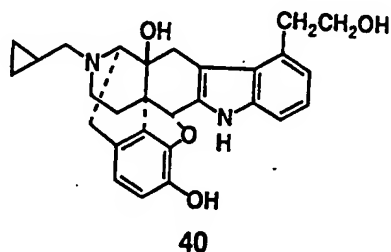
 m/z 472 ((M+H)⁺).元素分析値 C₂₉H₃₃N₃O₃ · 2 CH₃SO₃H · 0.7 H₂Oとして

計算値: C, 55.05; H, 6.32; N, 6.21; S, 9.48.

実測値: C, 54.90; H, 6.55; N, 6.17; S, 9.43.

実施例2

17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'--(2-ヒドロキシエチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン40および17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'--(2-ヒドロキシエチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン41



ナルトレキソン塩酸塩1.64g、3-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジン1.19g、メタンスルホン酸0.59ml、エタノール33mlを用いて実施例1と同様に反応を行い、カラムクロマトグラフィー〔シリカゲル; クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水(90:10:0.1)〕で精製すると、標題化合物40および41がそれぞれ503mg(収率27%)、1200mg(収率60%)得られた。

40・メタンスルホン酸塩

mp >228°C (分解)

NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.40-0.78 (4H, m), 1.07-1.18 (1H, m), 1.85 (1H, brd, J=21.0Hz), 2.30 (3H, s), 2.53-2.78 (2H, m), 2.74 (1H, d, J=15.6Hz), 2.89-2.98 (1H, m), 2.98 (2H, t, J=7.5Hz), 3.11 (1H, brd, J=11.2Hz), 3.19 (1H

d, J=16.1Hz), 3.20-3.68 (5H, ⁻⁸⁰⁻m), 4.05 (1H, brd, J=5.9Hz), 4.55 (1H brs), 5.66 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=8.3Hz), 6.63 (1H, d, J=8.3Hz), 6.73 (1H, d, J=7.3Hz), 6.98 (1H, t, J=7.3Hz), 7.18 (1H t, J=7.3Hz), 8.91 (1H, brs), 9.21 (1H, brs), 11.31 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3400, 1620, 1508, 1462, 1332, 1195, 1116, 1050, 785 cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 459 ((M+H)⁺).

元素分析値 C₂₈H₃₀N₂O₄ · CH₃SO₃H · 0.4 H₂Oとして

計算値: C, 61.99; H, 6.24; N, 4.99; S, 5.71.

実測値: C, 61.96; H, 6.29; N, 5.13; S, 5.67.

4.1・メタンスルホン酸塩

mp >204°C (分解)

NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.38-0.55 (2H, m), 0.57-0.78 (2H, m), 1.04-1.15 (1H, m), 1.81 (1H, brd, J=11.2Hz), 2.32 (3H, s), 2.48-2.80 (3H, m), 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 2.92 (1H, d, J=16.1Hz), 2.87-2.98 (1H, m), 3.11 (1H, brd, J=11.7Hz), 3.25 (1H, dd, J=19.5, 6.8Hz), 3.30-3.50 (3H, m), 3.57 (2H, t, J=7.1Hz), 4.07 (1H, d, J=6.4Hz), 5.66 (1H, s), 6.31 (1H, brs), 6.58 (1H, d, J=8.3Hz), 6.62 (1H, d, J=8.3Hz), 6.83 (1H, dd, J=7.8, 1.2Hz), 7.18 (1H, brs), 7.23 (1H, d, J=7.8Hz), 8.91 (1H, brs), 9.18 (1H, brs), 11.16 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3420, 1620, 1510, 1462, 1330, 1199, 1116, 1048, 785 cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 459 ((M+H)⁺).

元素分析値 C₂₈H₃₀N₂O₄ · CH₃SO₃H · 0.6 H₂Oとして

計算値: C, 61.60; H, 6.27; N, 4.95; S, 5.67.

実測値: C, 61.62; H, 6.32; N, 4.93; S, 5.76.

-81-

3-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジンの代わりに3-メチルチオフェニルヒドラジンをを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン42および17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン43が、3-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)フェニルヒドラジンをを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン44および17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン45が、3-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)フェニルヒドラジンをを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン46および17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン47が、3-エトキシカルボニルメチルフェニルヒドラジンをを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-エトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン48および17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-エトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン49が、3-(N, N-ジメチルスルファモイル)フェニルヒドラジンをを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン50および17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6

ー (N, N-ジメチルスルファモイル) -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 5.1 が、3-シアノフェニルヒドラジンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 5.2 および 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 5.3 が、3-トリフルオロメチルフェニルヒドラジンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-トリフルオロメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 5.4 および 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-トリフルオロメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 5.5 が、3-フェニルフェニルヒドラジンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 5.6 および 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 5.7 が、3-トリフルオロメトキシフェニルヒドラジンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 5.8 および 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 5.9 が、3-スルファモイルフェニルヒドラジンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 6.0 および 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 6.1 が、3-ヨードフェニルヒドラジンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ヨード

-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン6.2および17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-ヨード-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン6.3が、3-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]フェニルヒドラジンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン6.4および17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン6.5が、3-(N, N-ジメチルアミノ)メチルフェニルヒドラジンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン6.6および17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン6.7が、1-メチル-1-(3-メチルチオフェニル)ヒドラジンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン6.8および17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン6.9が、1-メチル-1-(3-フェニルフェニル)ヒドラジンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-4'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン7.0および17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-6'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン7.1が、1-メチル-1-[3-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]フェニル]ヒドラジンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒド

-84-

ロキシ-1'-メチル-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 72 および 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 73 が、1-メチル-[3-(N, N-ジメチルアミノ)メチルフェニル]ヒドラジンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 74 および 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 75 が得られる。

-85-

3-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジンの代わりに3-メトキシカルボニルフェニルヒドラジンを、エタノールの代わりにメタノールを用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン76および17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン77が得られる。

3-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジンの代わりに3-ニトロフェニルヒドラジンを、エタノール-メタンスルホン酸の代わりに酢酸-12N塩酸(4:1)を用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン78および17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン79が得られる。

ナルトレキソン塩酸塩の代わりにナロキソン塩酸塩を用い、フェニルヒドラジン誘導体として、3-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジン、3-メチルチオフェニルヒドラジン、3-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、3-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)フェニルヒドラジン、3-エトキシカルボニルメチルフェニルヒドラジン、3-(N, N-ジメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、3-シアノフェニルヒドラジン、3-トリフルオロメチルフェニルヒドラジン、3-フェニルフェニルヒドラジン、3-トリフルオロメトキシフェニルヒドラジン、3-スルファモイルフェニルヒドラジン、3-ヨードフェニルヒドラジン、3-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]フェニルヒドラジン、3-(N, N-ジメチルアミノ)メチルフェニルヒドラジン、1-メチル-1-(3-メチルチオフェニル)ヒドラジン、1-メチル-1-(3-フェニルフェニル)ヒドラジン、1-メチル-1-[3-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]フェニル]ヒドラジン、1-メチル-[3-(N, N-ジメチルアミノ)メチルフェニル]ヒドラジンを用いれば、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14

-86-

β -ジヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 80、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 81、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 82、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 83、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 84、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 85、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-エトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 86、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-エトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 87、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 88、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 89、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 90、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 91、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-トリフルオロメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 92、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-トリフルオロ

-87-

メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン93、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン94、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン95、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン96、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン97、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン98、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン99、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ヨード-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン100、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-ヨード-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン101、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン102、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン103、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン104、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン105、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン106、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ

-88-

-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-6'-メチ
 ルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン107、17-アリル-6,
 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチ
 ル-4'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン108、17-
 アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ
 -1'-メチル-6'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン1
09、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -
 ジヒドロキシ-1'-メチル-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル
)]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン110、17-アリル-6, 7
 -ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル
 -6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-
 インドロモルヒナン111、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エ
 ポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-4'-(N, N-ジメチル
 アミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン112、17-アリ
 ル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1
 '-メチル-6'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-
 インドロモルヒナン113が得られる。

ナルトレキソン塩酸塩、3-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジンの
 代わりにナロキソン塩酸塩、3-メトキシカルボニルフェニルヒドラジンを、エ
 タノールの代わりにメタノールを用いれば、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ
 -4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル
 -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン114および17-アリル-6, 7
 -ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキ
 シカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン115が得られる。

ナルトレキソン塩酸塩、3-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジンの
 代わりにナロキソン塩酸塩、3-ニトロフェニルヒドラジンを用い、エタノール
 -メタンスルホン酸の代わりに酢酸-12N塩酸(4:1)を用いれば、17-
 アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ
 -4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン116および17-

-89-

アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ
-6-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 117 が得られる。

43・メタンスルホン酸塩 (収率57%)

mp >225°C (分解)

NMR (400 MHz, CDCl₃, data for free base)

δ 0.11-0.21 (2H, m), 0.51-0.62 (2H, m), 0.83-0.93 (1H, m), 1.71 (1H, brd, J=11.2Hz), 2.19-2.47 (4H, m), 2.47 (1H, brs), 2.47 (3H, s), 2.60 (1H, d, J=15.6Hz), 2.63-2.71 (1H, m), 2.78 (1H, dd, J=6.4, 18.6Hz), 2.85 (1H, d, J=15.6Hz), 3.09 (1H, d, J=18.6Hz), 3.36 (1H, d, J=6.4Hz), 5.48 (1H, brs), 5.68 (1H, s), 6.42 (1H, d, J=8.1Hz), 6.51 (1H, d, J=8.1Hz), 6.97 (1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.10 (1H, brs), 7.26 (1H, d, J=8.3Hz), 8.18 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3400, 1620, 1510, 1460, 1328, 1209, 1048 cm⁻¹

Mass (EI)

m/z 460 (M⁺).

元素分析値 C₂₇H₂₈N₂O₃S · CH₃SO₃H · 0.6 H₂Oとして

計算値: C, 59.26; H, 5.90; N, 4.94; S, 11.30.

実測値: C, 59.21; H, 5.86; N, 4.90; S, 11.38.

45・メタンスルホン酸塩 (収率45%)

mp >300 °C (分解, エーテル)

NMR (400MHz, DMSO-d₆)

δ 0.03 (2H, m), 0.3 (2H, m), 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.74 (2H, m), 1.09 (1H, m), 1.84 (1H, br d, J=12.7 Hz), 2.30 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.54 ~ 2.58 (2H, m), 2.63 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.95 (1H, m), 2.99 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.12 (1H, br d, J=8.8 Hz), 3.26 (1H, dd, J=20.0, 7.3 Hz), 3.45 (1H, d, J=20.0 Hz), 4.09 (1H, d, J=9.4 Hz), 5.75 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J=8.3, 1.2 Hz),

7.52 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.55⁻⁹⁰⁻ (1H, t, J=5.9 Hz), 7.82 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.95 (1H, br s), 9.26 (1H, s), 11.87 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3400, 1635, 1626, 1506, 1480, 1311, 1210, 1190, 1149, 1050, 872, 785 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 548 ((M+H)⁺).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 57.35; H, 5.84; N, 6.47; S, 9.89.

実測値 : C, 57.17; H, 5.99; N, 6.38; S, 9.79.

46・メタンスルホン酸塩 (収率 18%)

mp >235 °C (分解).

NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.23 (2H, m), 0.39-0.47 (3H, m), 0.49 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.72 (1H, m), 1.02 (1H, m), 1.13 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.58 (1H, d, J=16.5 Hz), 2.61 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.92 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.02 (1H, d, J=16.5 Hz), 3.08-3.16 (2H, m), 3.23 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=20.1 Hz), 3.98 (1H, br d, J=6.1 Hz), 5.69 (1H, s), 6.25 (1H, br s, OH), 6.61 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J=7.3, 1.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J=7.9, 7.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J=7.9, 1.2 Hz), 8.31 (1H, t, J=5.5 Hz, NH), 8.87 (1H, m, NH⁺), 9.21 (1H, br s, OH), 11.55 (1H, s, NH).

IR (KBr)

ν 3332, 1638, 1620, 1535, 1460, 1328, 1197, 1164, 1116, 1050, 803, 779 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 512 ((M+H)⁺).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

-91-

計算値: C, 62.69; H, 6.18; N, 6.85; S, 5.23.

実測値: C, 62.60; H, 6.10; N, 7.01; S, 5.55.

4.7・メタンスルホン酸塩 (収率 25%)

mp >220 °C (分解).

NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.23 (2H, m), 0.40-0.47 (3H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.73 (1H, m), 1.05 (1H, m), 1.10 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.56 (1H, d, J=15.9 Hz), 2.61 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.98 (1H, d, J=15.9 Hz), 3.09-3.18 (3H, m), 3.26 (1H, dd, J=19.5, 6.7 Hz), 3.39 (1H, m), 3.44 (1H, d, J=19.5 Hz), 4.08 (1H, br d, J=6.7 Hz), 5.72 (1H, s), 6.37 (1H, br s, OH), 6.60 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.5, 1.2 Hz), 7.93 (1H, br s), 8.45 (1H, t, J=5.8 Hz, NH), 8.93 (1H, m, NH+), 9.23 (1H, s, OH), 11.63, (1H, s, NH).

IR (KBr)

ν 3400, 1620, 1545, 1462, 1330, 1195, 1116, 1048, 820, 772 cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 512 ((M+H)⁺).元素分析値 C₃₁H₃₃N₃O₄ · CH₃SO₃H · 0.4 H₂Oとして

計算値: C, 62.50; H, 6.20; N, 6.83; S, 5.21.

実測値: C, 62.29; H, 6.41; N, 7.04; S, 5.18.

4.8・メタンスルホン酸塩 (収率 14%)

mp >180°C (分解)

NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.38-0.77 (4H, m), 1.10 (3H, t, J=6.6Hz), 1.08-1.18 (1H, m), 1.81 (1H, brd, J=11.7Hz), 2.32 (3H, s), 2.53-2.79 (2H, m), 2.70 (1H, d, J=15.6Hz), 2.87-2.97 (1H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.15 (1H, d, J=15.6Hz), 3.27-3.50 (2H, m), 3.82 (1H, d, J=15.6Hz), 3.96 (1H, d, J=15.6Hz), 3.95-4.07 (3H, m), 5.67 (1H, s), 6.38 (1H, brs), 6.59

(1H, d, J=8.1Hz), 6.64 (1H, d, J=8.1Hz), 6.76 (1H, d, J=7.3Hz),
 7.02 (1H, t, brs), 7.26 (1H, d, J=7.3Hz), 8.93 (1H, brs), 9.21 (1H,
 brs) 11.41 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3420, 1719, 1620, 1508, 1466, 1330, 1183, 1116, 1048 cm^{-1}

Mass (FAB)

m/z 501 (M+H).+

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 61.11; H, 6.19; N, 4.60; S, 5.26.

実測値: C, 60.87; H, 6.40; N, 4.60; S, 5.61.

49・メタンスルホン酸塩 (収率43%)

mp >160°C (分解)

NMR (フリー体、400 MHz, CDCl_3)

δ 0.11-0.22 (2H, m), 0.51-0.62 (2H, m), 0.83-0.93 (1H, m), 1.20 (3H,
 t, J=7.1Hz), 1.73 (1H, brd, J=11.5Hz), 2.27 (1H, dt, J=2.9, 11.5
 Hz), 2.33-2.44 (2H, m), 2.44 (1H, dd, J=6.6, 12.5Hz), 2.60 (1H, d,
 J=15.6Hz), 2.70 (1H, dd, J=4.1, 11.5Hz), 2.77 (1H, dd, J=6.4, 18.6
 Hz), 2.86 (1H, d, J=16.1Hz), 3.09 (1H, d, J=18.6Hz), 3.35 (1H, d,
 J=6.4Hz), 3.63 (2H, s), 4.10 (2H, q, J=7.1Hz), 5.00 (2H, brs),
 5.67 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=8.3Hz), 6.52 (1H, d, J=8.3Hz), 6.91
 (1H, dd, J=1.0, 8.3Hz), 7.12 (1H, brs), 7.32 (1H, d, J=8.3Hz),
 8.33 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3420, 1720, 1630, 1510, 1460, 1330, 1116, 1048 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 501 ((M+H)+).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 61.47; H, 6.16; N, 4.62; S, 5.29.

実測値: C, 61.45; H, 6.13; N, 4.74; S, 5.48.

5 1・メタンスルホン酸塩 (収率 2 4 %)⁻⁹³⁻

mp 270.0 ~ 272.0 °C (分解, エーテル)

NMR (400MHz, DMSO d6)

δ 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.64 (1H, m), 0.74 (1H, m), 1.10 (1H, m), 1.85 (1H, d, J=11.0 Hz), 2.30 (3H, s), 2.56 (6H, s), 2.57-2.65 (2H, m), 2.72 (1H, m), 2.96 (1H, m), 3.01 (1H, d, J=16.9 Hz), 3.13 (1H, br d, J=11.6 Hz), 3.26 (1H, dd, J=19.8, 7.3 Hz), 3.35-3.49 (2 H, m), 4.10 (1H, d, J=7.3 Hz), 5.75 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.61 (1 H, d, J=7.9 Hz), 6.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.2, 1.5 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.76 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.00 (1H, br s), 9.26 (1H, s), 11.92 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3400, 1626, 1508, 1325, 1152, 951, 770, 721 cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 522 ((M+H)⁺).

元素分析値 C₂₉H₃₅N₃ O₈ S₂ · 1.0 H₂ Oとして

計算値 : C, 54.79; H, 5.55; N, 6.61; S, 10.09.

実測値 : C, 54.67; H, 5.79; N, 6.66; S, 9.87

5 3・メタンスルホン酸塩 (収率 1 8 %)

mp 250 °C (分解)

NMR (フリー体、400 MHz, acetone-d6 - D₂O)

δ 0.23 (2H, m), 0.59 (2H, m), 0.98 (1H, m), 1.76 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.51 (1H, d, J=6.3 Hz), 2.65 (1H, d, J=15.6 Hz) 2.82 (1H, m), 2.90 (1H, m) 2.89 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.23 (1H, d, J=18.6 Hz), 3.43 (1H, d, J=6.3 Hz), 5.66 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.76 (1H, s)

IR (KBr)

ν 3320, 2220, 1620, 1502, 1332, 1116, 820 cm⁻¹.

-94-

Mass (EI)

 m/z 439 (M^+).元素分析値 $C_{27}H_{25}N_3 O_3 \cdot 1.2 CH_3 SO_3 H \cdot 0.7 H_2 O$ として

計算値: C, 59.69; H, 5.54; N, 7.40; S, 6.78

実測値: C, 59.79; H, 5.67; N, 7.45; S, 6.57

7.6・メタンスルホン酸塩 (収率32%)

mp >230 °C (分解).

NMR (400 MHz, DMSO-d6)

δ 0.44 (1H, m), 0.52 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.73 (1H, m), 1.12 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.57 (1H, m), 2.64 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 2.73 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.17 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 3.24 (1H, dd, $J=20.0, 7.3$ Hz), 3.37-3.48 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.03 (1H, br d, $J=7.8$ Hz), 5.70 (1H, s), 6.20 (1H, br s, OH), 6.62 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.65 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.89 (1H, br s, NH⁺), 9.26 (1H, br s, OH), 11.82 (1H, s, NH).

IR (KBr)

ν 3400, 1709, 1638, 1620, 1508, 1462, 1437, 1330, 1303, 1270, 1205, 1118, 1046, 926, 870, 814, 770, 756 cm^{-1} .

Mass (FAB)

 m/z 473 ($(M+H)^+$).元素分析値 $C_{28}H_{28}N_2 O_5 \cdot CH_3 SO_3 H \cdot 0.6 H_2 O$ として

計算値: C, 60.11; H, 5.77; N, 4.83; S, 5.53.

実測値: C, 60.04; H, 5.80; N, 4.88; S, 5.63.

7.7・メタンスルホン酸塩 (収率47%)

mp >240 °C (分解).

NMR (400 MHz, DMSO-d6)

δ 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.74 (1H, m), 1.10 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.56 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 2.61 (1H,

-95-

m), 2.72 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.99 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.12 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J=19.8, 6.5 Hz), 3.39 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=19.8 Hz), 3.85 (3H, s), 4.08 (1H, br d, J=7.8 Hz), 5.75 (1H, s), 6.39 (1H, br s, OH), 6.61 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.95 (1H, m, NH+), 9.28 (1H, br s, OH), 11.81 (1H, s, NH).

IR (KBr)

ν 3382, 1698, 1626, 1508, 1460, 1437, 1330, 1212, 1116, 1044, 872, 774 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 473 ((M+H)+).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ として

計算値: C, 61.25; H, 5.67; N, 4.93; S, 5.64.

実測値: C, 61.04; H, 5.93; N, 4.93; S, 5.58.

7.8・メタンスルホン酸塩 (収率10%)

mp 220 °C (分解)

NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.74 (1H, m), 1.12 (1H, m), 1.85 (1H, br d, J=10.7 Hz), 2.30 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.67 (1H, d, J=16.6 Hz), 2.74 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.06 (1H, d, J=16.6 Hz), 3.11 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J=19.5, 6.8 Hz), 3.40-3.48 (2H, m), 4.07 (1H, d, J=6.8 Hz), 5.75 (1H, s), 6.23 (1H, s), 6.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.67 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.3, 7.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.3, 1.0 Hz), 7.81 (1H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 8.90 (1H, br s), 9.29 (1H, br s), 12.31 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3420, 1510, 1350, 1328, 1197, 1040, 557 cm^{-1} .

Mass (FAB)

-96-

 m/z 458 ((M-H)⁻).元素分析値 $C_{26}H_{25}N_3O_5 \cdot CH_3SO_3H \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 57.44; H, 5.36; N, 7.44; S, 5.68.

実測値: C, 57.51; H, 5.25; N, 7.24; S, 5.65.

79・メタンスルホン酸塩 (収率 38%)

mp 250 °C (分解)

NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.73 (1H, m), 1.10 (1H, m), 1.85 (1H, br d, J=11.7 Hz), 2.29 (3H, s), 2.58 (1H, d, J=16.1 Hz), 2.60 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.02 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.12 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J=20.0, 6.8 Hz), 3.40 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=20.0 Hz), 4.09 (1H, d, J=6.8 Hz), 5.78 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.30 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.97 (1H, br s), 9.29 (1H, s), 12.21 (1H, s).

IR (KBr)

 ν 3390, 1510, 1466, 1328, 1197, 1116, 1060, 820, 785 cm⁻¹.

Mass (FAB)

 m/z 458 ((M-H)⁻).元素分析値 $C_{26}H_{25}N_3O_5 \cdot CH_3SO_3H \cdot 0.7H_2O$ として

計算値: C, 57.07; H, 5.39; N, 7.39; S, 5.64.

実測値: C, 57.20; H, 5.69; N, 7.24; S, 5.67.

114・メタンスルホン酸塩 (収率 28%)

mp 220 °C (分解)

NMR (フリー体, 500 MHz, CDCl₃ - D₂O)

δ 1.64 (1H, d, J=11.6 Hz), 2.23 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.73 (1H, d, J=15.9 Hz), 2.75 (1H, m), 3.03 (1H, d, J=18.3 Hz), 3.09 (3H, m), 3.15 (1H, d, J=17.1 Hz), 3.79 (3H, s), 5.12 (2H, m), 5.53 (1H, s), 5.75 (1H, m), 6.36 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.43 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.98

(1H, t, J=7.9 Hz), 7.24 (1H, d, J=9.2), 7.49 (1H, dd, J=7.3, 1.2 Hz)

IR (KBr)

ν 3320, 1702, 1502, 1294, 1137, 752 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 459 ((M+H)⁺).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 59.67; H, 5.54; N, 4.97; S, 5.69

実測値: C, 59.62; H, 5.68; N, 4.87; S, 5.83

115・メタンスルホン酸塩 (収率42%)

mp 200 °C (分解)

NMR (フリー体, 500 MHz, CDCl_3 - D_2O)

δ 2.28 (2H, m), 2.51 (1H, d, J=15.8 Hz), 2.55 (1H, m), 2.78 (1H, d, J=15.8 Hz), 2.80 (1H, m), 3.15 (4H, m), 3.89 (3H, s), 5.21 (2H, m), 5.64 (1H, s), 5.82 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.56 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 7.56 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3320, 1698, 1626, 1504, 1212, 1096, 768 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 458 ((M+H)⁺)

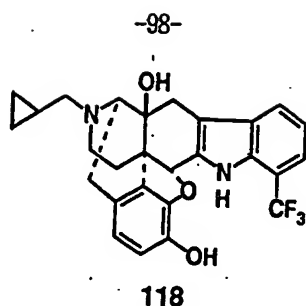
元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 59.67; H, 5.54; N, 4.97; S, 5.69

実測値: C, 59.65; H, 5.81; N, 4.77; S, 5.69

実施例3

17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 118



ナルトレキソン塩酸塩 2. 00 g、2-トリフルオロメチルフェニルヒドラジン 1. 02 g、メタンスルホン酸 3. 44 ml、エタノール 40 ml を用い、実施例 1 と同様に反応、精製を行い、標題化合物のメタンスルホン酸塩 1. 07 g を得た (収率 35%)。

118・メタンスルホン酸塩

mp 256.0~261 °C (分解, エーテル)

NMR (400 Hz, DMSO-d₆)

δ 0.45 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.64 (1H, m), 0.73 (1H, m), 1.10 (1H, m), 1.86 (1H, br d, J=11.2 Hz), 2.30 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.56 (1H, d, J=16.1 Hz), 2.61 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.99 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.12 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J=19.7, 6.6 Hz), 3.40 (1H, m), 3.46 (1H, d, J=19.7 Hz), 4.10 (1H, br d, J=6.4 Hz), 5.70 (1H, s), 6.40 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.66 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.16 (1H, dd, J=7.8, 7.3 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.68 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.95 (1H, br s), 9.27 (1H, s), 11.76 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3400, 1638, 1628, 1508, 1466, 1317, 1200, 1120, 1048, 872, 781, 748 cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 483 ((M+H)⁺).

元素分析値 C₂₈H₂₉F₃N₂O₆S₁ · 0.3 H₂O として

計算値 : C, 57.59; H, 5.11; N, 4.80; F, 9.76; S, 5.49.

実測値 : C, 57.59; H, 5.24; N, ⁻⁹⁹⁻4.80; F, 9.80; S, 5.42.

-100-

2-トリフルオロメチルフェニルヒドラジンの代わりに、2-エトキシカルボニルフェニルヒドラジン、2-フェニルフェニルヒドラジン、2-メチルチオフェニルヒドラジン、2-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジン、2-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、2-スルファモイルフェニルヒドラジン、2-エトキシカルボニルメチルフェニルヒドラジン、2-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)フェニルヒドラジン、2-トリフルオロメトキシフェニルヒドラジン、2-ヨードフェニルヒドラジン、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルフェニルヒドラジン、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]フェニルヒドラジン、1-メチル-1-(2-メチルチオフェニル)ヒドラジン、1-メチル-1-(2-フェニルフェニル)ヒドラジン、1-メチル-1-[2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]]フェニルヒドラジン、1-メチル-1-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルフェニル]ヒドラジンをいれれば、それぞれ、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン119、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン120、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン121、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(2-ヒドロキシエチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン122、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン123、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N,N-ジメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン124、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-

-101-

7'-スルファモイル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン125、1
 7-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 1
 4 β -ジヒドロキシ-7'-エトキシカルボニルメチル-6, 7-2', 3'-
 インドロモルヒナン126、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ
 -4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N-シクロプロピ
 ルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン127、1
 7-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 1
 4 β -ジヒドロキシ-7'-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3'-イン
 ドロモルヒナン128、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4
 , 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-ヨード-6, 7-2',
 3'-インドロモルヒナン129、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジ
 デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N, N-
 ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン130、1
 7-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 1
 4 β -ジヒドロキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6,
 7-2', 3'-インドロモルヒナン131、17-シクロプロピルメチル-6
 , 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メ
 チル-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン132、1
 7-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 1
 4 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-7'-フェニル-6, 7-2', 3'-イン
 ドロモルヒナン133、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-
 4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-7'-[2-
 (N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナ
 ン134、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ
 キシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-7'-(N, N-ジメチルア
 ミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン135が得られる。

2-トリフルオロメチルフェニルヒドラジンの代わりに2-ニトロフェニルヒ
 ドラジンを、エタノール-メタンスルホン酸の代わりに酢酸-12N塩酸(4:
 1)を用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α

-102-

ーエポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン136が得られる。

ナルトレキソン塩酸塩の代わりにナロキソン塩酸塩を用い、フェニルヒドラジン誘導体として、2-トリフルオロメチルフェニルヒドラジン、2-エトキシカルボニルフェニルヒドラジン、2-フェニルフェニルヒドラジン、2-メチルチオフェニルヒドラジン、2-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジン、2-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、2-(N, N-ジメチルスルファモイル)フェニルヒドラジン、2-スルファモイルフェニルヒドラジン、2-エトキシカルボニルメチルフェニルヒドラジン、2-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)フェニルヒドラジン、2-トリフルオロメトキシフェニルヒドラジン、2-ヨードフェニルヒドラジン、2-(N, N-ジメチルアミノ)メチルフェニルヒドラジン、2-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]フェニルヒドラジン、1-メチル-1-(2-メチルチオフェニル)ヒドラジン、1-メチル-1-(2-フェニルフェニル)ヒドラジン、1-メチル-1-[2-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]]フェニルヒドラジン、1-メチル-[2-(N, N-ジメチルアミノ)メチルフェニル]ヒドラジンをを用いれば、それぞれ、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-トリフルオロメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン137、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン138、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-フェニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン139、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン140、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-(2-ヒドロキシエチル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン141、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-(N-シクロプロピルメチルスルファモイル)-6, 7-2', 3'-インドロ

-103-

モルヒナン 142、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-
 3, 14 β -ジヒドロキシ-7-(N, N-ジメチルスルファモイル)-6,
 7-2', 3'-インドロモルヒナン 143、17-アリル-6, 7-ジデヒ
 ドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7-スルファモイル
 -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 144、17-アリル-6, 7-ジ
 デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7-エトキシカ
 ルボニルメチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 145、17-アリ
 ル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7
 -(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インド
 ロモルヒナン 146、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ
 -3, 14 β -ジヒドロキシ-7-トリフルオロメトキシ-6, 7-2', 3
 -インドロモルヒナン 147、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α
 -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7-ヨード-6, 7-2', 3'-
 インドロモルヒナン 148、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エ
 ポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7-(N, N-ジメチルアミノ)メチル
 -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 149、17-アリル-6, 7-ジ
 デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7-[2-(N,
 N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 1
50、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -
 ジヒドロキシ-1'-メチル-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インド
 ロモルヒナン 151、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ
 -3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-7'-フェニル-6, 7-2',
 3'-インドロモルヒナン 152、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5
 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-1'-メチル-7'-[2-(N,
 N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 15
3、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジ
 ヒドロキシ-1'-メチル-7'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7
 -2', 3'-インドロモルヒナン 154が得られる。

ナルトレキソン塩酸塩、2-トリフルオロメチルフェニルヒドラジンの代わり

-104-

にナロキソン塩酸塩、2-ニトロフェニルヒドラジンを用い、エタノール-メタ
ンスルホン酸の代わりに酢酸-1,2-N塩酸(4:1)を用いれば、1,7-アリル
-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 1,4 β -ジヒドロキシ-7-
-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン155が得られる。

119・メタンスルホン酸塩(収率38%)

mp >200 °C (分解).

NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.74 (1H, m), 1.14 (1H, m), 1.31 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.85 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.57 (1H, d, J=16.1 Hz), 2.59 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.98 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.12 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J=20.0, 6.8 Hz), 3.38 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=20.0 Hz), 4.08 (1H, br d, J=6.3 Hz), 4.43 (1H, dq, J=10.7, 6.8 Hz), 4.49 (1H, dq, J=10.7, 6.8 Hz), 5.79 (1H, s), 6.38 (1H, br s, OH), 6.60 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J=7.8, 7.3 Hz), 7.68 (1H, br d, J=7.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J=7.3, 1.0 Hz), 8.95 (1H, m, NH⁺), 9.25 (1H, br s, OH), 11.24 (1H, s, NH).

IR (KBr)

ν 3420, 1690, 1638, 1620, 1508, 1466, 1435, 1290, 1207, 1166, 1116, 1044, 866, 756 cm⁻¹.

Mass (negative FAB)

m/z 485 ((M-H)⁻).

元素分析値 C₂₉H₃₀N₂O₅ · CH₃SO₃H · 0.6 H₂Oとして

計算値: C, 60.71; H, 5.98; N, 4.72; S, 5.40.

実測値: C, 60.56; H, 5.93; N, 4.74; S, 5.68.

120・メタンスルホン酸塩(収率35%)

mp >300 °C (分解, エーテル)

NMR (400MHz, DMSO-d₆)

δ 0.45 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.64 (1H, m), 0.74 (1H, m), 1.10 (1H,

-105-

m), 1.83 (1H, br d, J=10.7 Hz), 2.30 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.56 (1H, d, J=16.1 Hz), 2.60 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.98 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.10 (1H, br d, J=12.7 Hz), 3.24~3.34 (2H, m) 4.10 (1H, br d, J=6.8 Hz), 5.66 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J=7.3, 6.8 Hz) 7.15 (1H, dd, J=7.3, 1.5 Hz), 7.37 (1H, dd, J=6.8, 1.5 Hz), 7.45 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.55 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.63 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.93 (1H, br s), 9.20 (1H, s), 11.20 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3400, 1682, 1506, 1464, 1323, 1278, 1149, 1044, 901, 768, 557 cm^{-1}

Mass (FAB)

m/z 491 ((M+H)⁺).

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C, 67.35; H, 5.86; N, 4.76; S, 5.45.

実測値 C, 67.07; H, 6.02; N, 4.76; S, 5.49.

1 2 1・メタンスルホン酸塩 (収率 61%)

mp >205°C (分解)

NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.39-0.78 (4H, m), 1.03-1.15 (1H, m), 1.84 (1H, brd, J=11.2Hz), 2.33 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.50-2.80 (3H, m), 2.87-3.02 (2H, m), 3.06-3.17 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J=19.5, 6.8Hz), 3.30-3.48 (2H, m), 4.08 (1H, d, J=6.4Hz), 5.67 (1H, s), 6.35 (1H, brs), 6.59 (1H, d, J=7.8Hz), 6.64 (1H, d, J=7.8Hz), 6.99 (1H, t, J=7.8Hz), 7.11 (1H, d, J=7.8Hz), 7.24 (1H, d, J=7.8Hz), 8.30 (1H, brs), 8.93 (1H, brs) 11.36 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3420, 1620, 1508, 1462, 1421, 1319, 1207, 1116, 783 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 461 (M+H)⁺.

元素分析値 $C_{27}H_{28}N_2O_3S \cdot CH_3SO_3H \cdot 0.6H_2O$ として

計算値: C, 59.26; H, 5.90; N, 4.94; S, 11.30

実測値: C, 59.23; H, 5.91; N, 4.92; S, 11.45

136・メタンスルホン酸塩 (収率 24%)

mp 235 °C (分解)

NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.45 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.74 (1H, m), 1.09 (1H, m), 1.87 (1H, br d, J=10.7 Hz), 2.29 (3H, s), 2.58 (1H, d, J=16.6 Hz), 2.60 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.01 (1H, d, J=16.6 Hz), 3.13 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J=20.0, 6.8 Hz), 3.40 (1H, m), 3.47 (1H, J=20.0 Hz), 4.10 (1H, d, J=6.8 Hz), 5.75 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.3, 7.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.96 (1H, br s), 9.26 (1H, br s), 12.17 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3410, 1632, 1510, 1466, 1348, 1317, 1158, 1038, 741 cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 458 ((M-H)⁻).

元素分析値 $C_{26}H_{25}N_3O_5 \cdot CH_3SO_3H \cdot 0.8H_2O$ として

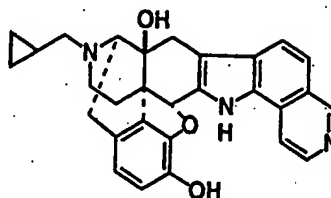
計算値: C, 56.89; H, 5.41; N, 7.37; S, 5.62.

実測値: C, 56.91; H, 5.58; N, 7.25; S, 5.60.

-107-

実施例 4

17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エボキシ
-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ[6, 7-b]ピリド[4, 3-g]インドール
156



156

ナルトレキソン塩酸塩 1.34 g、5-ヒドラジノイソキノリン 0.64 g、
メタンスルホン酸 0.71 ml、エタノール 21 ml を用い、実施例 1 と同様に反応
、精製を行い、標題化合物のメタンスルホン酸塩 1.53 g を得た (収率 64 %
)。

156・メタンスルホン酸塩

mp >280°C (分解)

NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.42-0.80 (4H, m), 1.07-1.18 (1H, m), 1.90 (1H, brd, J=11.7Hz),
2.36 (6H, s), 2.64-2.83 (2H, m), 2.67 (1H, d, J=16.1Hz), 2.95-3.05
(1H, m), 3.13-3.24 (1H, m), 3.19 (1H, d, J=16.1Hz), 3.29 (1H, dd,
J=6.8, 20.0Hz), 3.30-3.53 (2H, m), 3.50 (1H, d, J=20.0Hz), 4.16
(1H, d, J=6.8Hz), 5.92 (1H, s), 6.47 (1H, brs), 6.64 (1H, d, J=8.3
Hz), 6.67 (1H, d, J=8.3Hz), 7.97 (1H, d, J=8.8Hz), 8.00 (1H, d,
J=8.8Hz), 8.75 (1H, d, J=6.8Hz), 8.83 (1H, d, J=6.8Hz), 9.00 (1H,
brs), 9.32 (1H, brs), 9.74 (1H, s), 13.37 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3400, 1638, 1388, 1330, 1199, 1116, 1052, 785 cm⁻¹

Mass (FAB)

m/z 466 ((M+H)⁺).

元素分析値 $C_{29}H_{27}N_3O_3 \cdot 2.1 \overset{-108-}{CH_3SO_3H} \cdot 0.4 H_2O$ として

計算値: C, 55.37; H, 5.41; N, 6.23; S, 9.98 .

実測値: C, 55.54; H, 5.71; N, 6.32; S, 9.71 .

5-ヒドラジノイソキノリンの代わりに、5-ヒドラジノキノリン、8-ヒドラジノキノリンを用いれば、それぞれ、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-g] インドール 157、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-g] インドール 158 が得られ、6-ヒドラジノキノリンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-e] インドール 159 および 17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-f] インドール 160 が得られる。

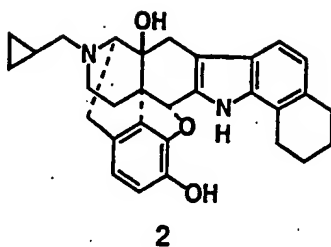
ナルトレキソン塩酸塩の代わりにナロキソン塩酸塩を用い、ヒドラジン誘導体として、5-ヒドラジノイソキノリン、5-ヒドラジノキノリン、8-ヒドラジノキノリンを用いれば、それぞれ、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [4, 3-g] インドール 161、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-g] インドール 163、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-g] インドール 164 が得られ、6-ヒドラジノキノリンを用いれば、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [3, 2-e] インドール 165 および 17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] ピリド [2, 3-f] インドール 166 が得られる。

実施例 5

17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ

-109-

— 6, 7—ジデヒドロモルヒナノ [6, 7—b] シクロヘキセノ [g] インドール 2



ナルトレキソン塩酸塩 966 mg、1—ヒドラジノ—5, 6, 7, 8—テトラヒドロナフタレン 770 mg、メタンスルホン酸 0.46 ml、エタノール 15 ml を用い、実施例 1 と同様に反応、精製を行い、標題化合物のメタンスルホン酸塩 525 mg を得た (収率 32%)。

2・メタンスルホン酸塩

mp >235°C (分解)

NMR (500 MHz, CDCl₃, data for free base)

δ 0.13-0.20 (2H, m), 0.53-0.61 (2H, m), 0.85-0.93 (1H, m), 1.77-1.89 (5H, m), 2.30 (1H, dt, J=3.5, 12.5 Hz), 2.38-2.47 (2H, m), 2.46 (1H, dd, J=6.4, 12.5 Hz), 2.60 (1H, dd, J=1.1, 15.7 Hz), 2.67-2.86 (6H, m), 2.86 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.12 (1H, d, J=18.3 Hz), 3.36 (1H, d, J=6.6 Hz), 5.04 (2H, brs), 5.71 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.60 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.74 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.06 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3400, 1510, 1460, 1207, 1048 cm⁻¹

Mass (EI)

m/z 468 (M⁺).

元素分析値 C₃₀H₃₂N₂O₃ · CH₃SO₃H · 0.6 H₂O として

計算値: C, 64.70; H, 6.51; ⁻¹¹⁰⁻N, 4.87; S, 5.57.

実測値: C, 64.33; H, 6.54; N, 4.95; S, 5.83.

1-ヒドラジノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンの代わりに、1-ヒドラジノ-5-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-6-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-7-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-8-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-5-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-6-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-7-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-8-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-5-スルファモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-6-スルファモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-7-スルファモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-8-スルファモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンを用いれば、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール401、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール402、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-8'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール403、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-9'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール404、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール405、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ

-111-

-4, 5 α -エポキシ-7'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 406, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 407, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 408, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 409, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 410, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 411, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 412 が得られる。

2-ヒドラジノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンを用いれば 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール 413 および 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール 414 が、4-ヒドラジノインダンを用いれば 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール 415 が、5-ヒドラジノインダンを用いれば 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール 416 および 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6

-112-

、7-b] シクロペンテノ [f] インドール 417 が、1-ヒドラジノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテンを用いれば17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール 418 が、2-ヒドラジノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテンを用いれば17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール 419 および17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール 420 が、1-ヒドラジノ-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテンを用いれば17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール 421 が、2-ヒドラジノ-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテンを用いれば17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール 422 および17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール 423 が得られる。

ナルトレキソン塩酸塩の代わりにナロキソン塩酸塩を用い、ヒドラジン誘導体として、1-ヒドラジノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-5-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-6-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-7-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-8-エトキシカルボニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-5-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-6-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-7-カルバモイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-8-カルバモイル-5, 6,

-113-

7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-5-スルファモイル-5,
6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-6-スルファモイル-
5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-7-スルファモイ
ル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン、1-ヒドラジノ-8-スルファ
モイル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンを用いれば、17-アリル-
3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナ
ノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 162、17-アリル-3,
14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6-エトキシカルボニル-6,
7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 42
4、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7-エ
トキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセ
ノ [g] インドール 425、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5
 α -エポキシ-8-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6
, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 426、17-アリル-3, 14 β -
ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9-エトキシカルボニル-6, 7-ジ
デヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 427、1
7-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6-カルバモ
イル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] イ
ンドール 428、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ
-7-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘ
キセノ [g] インドール 429、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4
, 5 α -エポキシ-8-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6,
7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 430、17-アリル-3, 14 β -
ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロ
モルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 431、17-アリ
ル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6-スルファモイル-
6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール
432、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7-
スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセ

-114-

ノ [g] インドール 433、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 434、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 435 が得られ、2-ヒドラジノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンを用いれば 17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール 436、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール 437 が、4-ヒドラジノインダンを用いれば 17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール 438 が、5-ヒドラジノインダンを用いれば 17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール 439 および 17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール 440 が、1-ヒドラジノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテンを用いれば 17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール 441 が、2-ヒドラジノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテンを用いれば 17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール 442 および 17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール 443 が、1-ヒドラジノ-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテンを用いれば 17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール 444 が、2-ヒドラジノ-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン

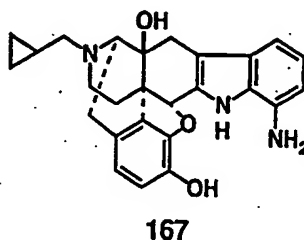
-115-

を用いれば17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6
 , 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール4
4 5および17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6
 , 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール4
4 6が得られる。

-116-

実施例 6

17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3,
14 β -ジヒドロキシ-7'-アミノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナ
ン 167



17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3,
14 β -ジヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒ
ナン 136 1.00 g、塩化第一スズ2水和物 3.50 gを20mlのエタノール
に溶かし、70℃に加熱して3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、
氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、生じた沈殿を濾過した。
濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、
濃縮して得られた未精製の標題化合物を2塩酸塩にして680mg得た(収率62
%)。

167 · 2塩酸塩

Mass (FAB)

m/z 430 ((M+H)⁺).

17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3,
14 β -ジヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒ
ナン 136の代わりに、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4,
5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2',
3'-インドロモルヒナン7.9、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデ
ヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ニトロ-6,
7-2', 3'-インドロモルヒナン7.8、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ
-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2

-117-

、3'-インドロモルヒナン155、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン117、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン116を用いれば、それぞれ、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-アミノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン168、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-アミノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン169、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-アミノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン170、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-アミノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン171、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン172が得られる。

168・2塩酸塩

Mass (FAB)

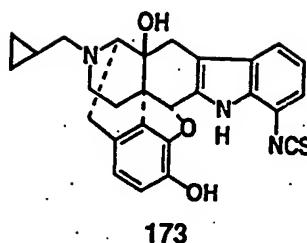
m/z 430 ((M+H)⁺).169・2塩酸塩

Mass (FAB)

m/z 430 ((M+H)⁺).実施例7

17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン173

-118-



17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-アミノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 167・2塩酸塩 600mgを20mlの水に溶かし、氷冷した。これに、チオホスゲン 95 μ lを10mlのクロロホルムに溶かして滴下し、室温に昇温して5時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、クロロホルム-メタノール (3:1) を加えて不溶物を溶かし、二層分離した。クロロホルム-メタノール (3:1) 20mlで2回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。乾燥、濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル; クロロホルム: メタノール (95:5)] で精製し、得られた標題化合物を、メタンスルホン酸塩にして353mg得た (収率52%)。

173・メタンスルホン酸塩

mp 170 °C (分解)

NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.73 (1H, m), 1.09 (1H, m), 1.85 (1H, br d, J=11.0 Hz), 2.30 (3H, s), 2.54 (1H, d, J=15.9 Hz), 2.60 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.95 (1H, d, J=15.9 Hz), 3.11 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.44 (1H, J=20.1 Hz), 4.08 (1H, d, J=6.7 Hz), 5.68 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.65 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.03 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.30 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.93 (1H, br s), 9.24 (1H, br s), 12.14 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3410, 2122, 1462, 1323, 1195, 1048, 785 cm⁻¹.

-119-

Mass (FAB)

 m/z 472 ((M+H)⁺).元素分析値 $C_{27}H_{25}N_3 O_3 S \cdot CH_3 SO_3 H \cdot 1.3 H_2 O$ として

計算値: C, 56.90; H, 5.39; N, 7.11; S, 10.85.

実測値: C, 56.89; H, 5.54; N, 7.04; S, 10.83.

17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-アミノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン167・2塩酸塩の代わりに、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-アミノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン168・2塩酸塩、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-アミノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン169・2塩酸塩、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-アミノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン170、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-アミノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン171、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-アミノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン172を用いれば、それぞれ、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン174、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン175、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン176、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン177、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン178が得られ

-120-

る。

174・メタンスルホン酸塩⁻ (収率23%)

mp 200 °C (分解)

NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.44 (1H, m), 0.49 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.73 (1H, m), 1.09 (1H, m), 1.82 (1H, br d, J=11.7 Hz), 2.30 (3H, s), 2.52-2.64 (2H, m), 2.71 (1H, m), 2.93 (1H, m), 2.95 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.11 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J=20.0, 6.8 Hz), 3.38 (1H, m), 3.44 (1H, J=20.0 Hz), 4.07 (1H, d, J=6.4 Hz), 5.69 (1H, s), 6.36 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.44 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.93 (1H, br s), 9.24 (1H, br s), 11.69 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3380, 2122, 1462, 1332, 1195, 1116, 1048, 855, 799, 785 cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 472 ((M+H)⁺).元素分析値 C₂₇H₂₅N₃O₃S·CH₃SO₃H·0.7H₂Oとして

計算値: C, 57.96; H, 5.28; N, 7.24; S, 11.05.

実測値: C, 57.94; H, 5.59; N, 7.20; S, 10.97.

175・メタンスルホン酸塩 (収率46%)

mp 175 °C (分解)

NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.44 (1H, m), 0.52 (1H, m), 0.65 (1H, m), 0.72 (1H, m), 1.16 (1H, m), 1.84 (1H, br d, J=10.4 Hz), 2.29 (3H, s), 2.61 (1H, m), 2.67 (1H, d, J=15.9 Hz), 2.73 (1H, m), 2.90 (1H, m), , 3.13 (1H, m), 3.23 (1H, d, J=16.5 Hz), 3.28 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.47 (1H, d, J=19.5 Hz), 4.04 (1H, d, J=6.7 Hz), 5.70 (1H, s), 6.40 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.09 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.14 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.39 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.95 (1H, br s),

9.24 (1H, br s), 11.83 (1H, s).⁻¹²¹⁻

IR (KBr)

ν 3390, 2120, 1462, 1332, 1199, 1116, 1050, 783 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 472 ($(M+H)^+$).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

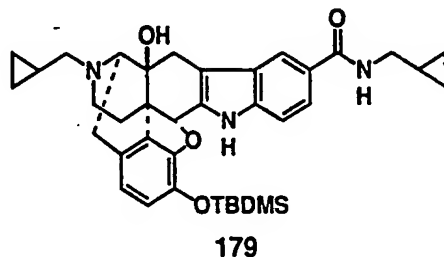
計算値: C, 58.32; H, 5.24; N, 7.28; S, 11.12.

実測値: C, 58.19; H, 5.34; N, 7.23; S, 11.22.

実施例 8

3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6,7-2',3'-インドロモルヒナン

179



17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-5-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6,7-2',3'-インドロモルヒナン 379. 1mgを無水DMF 2.6 mlに溶解し、この溶液にイミダゾール 204.4 mgおよび tert-ブチルククロジメチルシラン 228.6 mgを加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水 30 mlを加えてエーテル (3 \times 30 ml) で抽出し、有機層を合わせて乾燥し、濃縮すると油状物 53.6 mgが得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル; ヘキサン-酢酸エチル-メタノール (7:7:1)] で精製すると、標題化合物 446.7 mg (収率 96%) が得られた。この粗結晶の一部を酢酸エチルより再結晶すると、板状晶 (再結晶収率 75%) が得られた。

-122-

mp 174-184 °C (酢酸エチル)

NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ -0.01 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.17 (2H, m), 0.27 (2H, m), 0.52-0.61 (4H, m), 0.87 (9H, s), 0.89 (1H, m), 1.06 (1H, m), 1.78 (1H, m), 2.27-2.48 (4H, m), 2.64 (1H, br d, J=15.6 Hz), 2.75 (1H, m), 2.81 (1H, dd, J=19.0, 6.3 Hz), 2.90 (1H, d, 15.6 Hz), 3.14 (1H, d, 19.0 Hz), 3.30 (2H, m), 3.36 (1H, m), 4.95 (1H, br s, OH), 5.60 (1H, s), 6.20 (1H, m, NH), 6.53 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.57 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 7.84 (1H, br s), 8.25 (1H, s, NH).

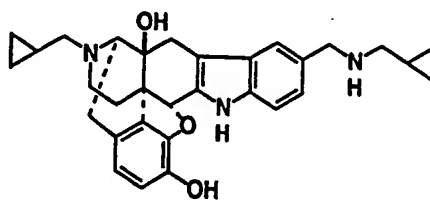
IR (KBr)

ν 3400, 3080, 1638, 1620, 1522, 1497, 1473, 1446, 1336, 1259, 1166, 1035, 955, 853, 801, 783 cm⁻¹.

Mass (EI)

m/z 625 (M⁺).実施例 9

17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 180

**180**

3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 179 403. 3mgをアルゴン気流下、無水THF 4.5mlに溶解し、0℃で

-123-

ジボラン・ジメチルスルフィド錯体の 2.0 M 無水 THF 溶液 1.7 ml を滴下して 2.7 時間還流した。この反応溶液を 0℃ に冷却し、6 N 塩酸 4 ml を加え、再び 1 時間還流した。反応溶液を 0℃ に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 40 ml を加えて塩基性とし、クロロホルム-メタノール (3 : 1) (3 × 20 ml) で抽出し、有機層を合わせて乾燥し、濃縮すると油状物 403 mg が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー [①シリカゲル；アンモニア飽和クロロホルム-メタノール (20 : 1 → 15 : 1)；②フラッシュカラムクロマト用シリカゲル；アンモニア飽和クロロホルム-メタノール (25 : 1 → 15 : 1)；③セファデックスゲル；メタノール] で精製すると、標題化合物のフリー塩基 165.2 mg (収率 47%、2 段階) が得られた。このフリー塩基をメタノールに溶解してメタンスルホン酸 0.045 ml を加え、酢酸エチルを過剰に加えて沈殿させると、標題化合物のメタンスルホン酸塩 224.1 mg (収率 46%、2 段階) が得られた。

180・メタンスルホン酸塩

mp >190℃ (分解).

NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.30 (2H, m), 0.44 (1H, m), 0.51 (1H, m), 0.55 (2H, m), 0.64 (1H, m), 0.73 (1H, m), 1.02 (1H, m), 1.12 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.32 (6H, s), 2.48-2.78 (5H, m), 2.94 (1H, d, J=16.1 Hz), 2.95 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J=20.0, 6.8 Hz), 3.34 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=20.0 Hz), 4.08 (1H, br d, J=6.3 Hz), 4.15-4.21 (2H, m), 5.70 (1H, s), 6.34 (1H, br s, OH), 6.59 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.63 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.47 (1H, br s), 8.73 (2H, m, NH₂⁺), 8.91 (1H, m, NH⁺), 9.24 (1H, br s, OH), 11.51 (1H, s, NH).

IR (KBr)

ν 3386, 1638, 1626, 1462, 1328, 1197, 1116, 1060, 866, 785 cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 498 ((M+H)⁺).

-124-

元素分析値 $C_{31}H_{35}N_3O_3 \cdot 2CH_3SO_3H \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 55.29; H, 6.47; N, 5.86; S, 8.95.

実測値: C, 55.49; H, 6.37; N, 5.60; S, 8.79.

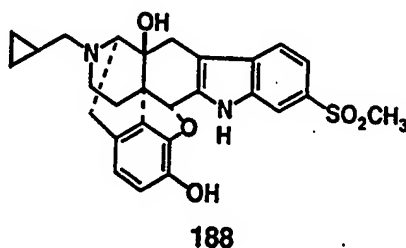
実施例 7、8 に従い、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 7 の代わりに、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 46、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 47、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 127、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 84、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 26、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 85、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 146 を用いれば、それぞれ、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'- (N-シクロプロピルメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 181、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'- (N-シクロプロピルメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 182、17-シク

-125-

ロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジ
 ヒドロキシ-7'- (N-シクロプロピルメチルアミノ) メチル-6, 7-2',
 3'-インドロモルヒナン 183、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4,
 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'- (N-シクロプロピルメチ
 ルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 184、17-ア
 リル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-
 5'- (N-シクロプロピルメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-イン
 ドロモルヒナン 185、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ
 キシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'- (N-シクロプロピルメチルアミノ)
 メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 186、17-アリル-6,
 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'- (N
 -シクロプロピルメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒ
 ナン 187 が得られる。

実施例 10

17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3,
 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インド
 ロモルヒナン 188



17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3
 、14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモ
 ルヒナン 43 459. 6mgを酢酸14mlに溶解し、続いて30%過酸化水素水
 0.57mlを加えて、50℃において4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷
 却した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液10mlを加え10分間攪拌し、その後
 濃縮した。濃縮残渣に、クロロホルム15ml、3規定水酸化ナトリウム水溶液1

-126-

5 mlを加え分液し、水層はさらにクロロホルム 10 mlにて2回抽出した。得られた有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル；アンモニア飽和クロロホルム/メタノール (15:1)〕にて分離精製し、310.2 mgの標題化合物を得た。これを、メタノール 4 mlに溶解し、メタンスルホン酸 41 μ lを加えた後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー〔セファデックス-LH-20；メタノール〕にて精製した後、過剰のエーテルを加えて固体を濾過、洗浄し、白色のメタンスルホン酸塩 210 mg (収率 38%)を得た。

188・メタンスルホン酸塩

m.p. 255-260°C (分解)

NMR (フリー体, 400 MHz, CDCl₃)

δ 0.10-0.22 (2H, m), 0.50-0.62 (2H, m), 0.82-0.93 (1H, m), 1.80 (1H, brd, J=11.2Hz), 1.95 (1H, brs), 2.25-2.50 (5H, m), 2.64 (1H, d, J=16.1Hz), 2.72-2.83 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.89-3.00 (1H, m), 3.12 (1H, d, J=18.6Hz), 3.32 (1H, d, J=6.3Hz), 5.64 (1H, s), 6.55 (1H, brd, J=8.3Hz), 6.68 (1H, d, J=8.1Hz), 6.84 (1H, brd, J=8.3Hz), 9.24 (1H, brs).

IR (KBr)

ν 3450, 1510, 1460, 1294, 1210, 1141, 1122, 1048, 779 cm⁻¹

Mass (FAB)

m/z 493 ((M+H)⁺).

元素分析値 C₂₇H₂₈N₂O₅S · CH₃SO₃H · 0.6 H₂Oとして

計算値: C, 56.10; H, 5.58; N, 4.67; S, 10.70.

実測値: C, 56.19; H, 5.76; N, 4.61; S, 10.32.

17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン43の代わりに、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン42、17-シクロプロピルメチル-6, 7-

-127-

ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルチ
 オ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン12、17-シクロプロピルメチ
 ル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7
 '-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン121、17-アリ
 ル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4
 '-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン80、17-アリル
 -6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'
 -メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン31、17-アリル-
 6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-
 メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン81、17-アリル-6
 , 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メ
 チルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン140を用いれば、それぞ
 れ、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-
 3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-イ
 ンドロモルヒナン189、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-
 4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6
 , 7-2', 3'-インドロモルヒナン6、17-シクロプロピルメチル-6
 , 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メ
 チルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン190、17-アリ
 ル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4
 '-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン191、17
 -アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキ
 シ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン25、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒド
 ロキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン1
92、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -
 ジヒドロキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒ
 ナン193が得られる。

190・メタンスルホン酸塩 (収率25%)

-128-

m.p. >215°C (分解)

NMR (400 MHz, DMSO-d6)

δ 0.40-0.54 (2H, m), 0.59-0.77 (2H, m), 1.04-1.17 (1H, m), 1.86 (1H, brd, $J=10.7\text{Hz}$), 2.30 (3H, s), 2.50-2.79 (2H, m), 2.57 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 2.90-3.00 (1H, m), 3.00 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.06-3.50 (3H, m), 3.31 (3H, s), 4.09 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 5.75 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=7.3, 1.0\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.95 (1H, brs), 9.27 (1H, s), 11.66 (1H, s).

IR (KBr)

 ν 3420, 1620, 1462, 1299, 1205, 1125, 1048 cm^{-1}

Mass (FAB)

 m/z 493 (M+H)⁺元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_3 \text{SO}_3 \text{H} \cdot 0.8 \text{H}_2\text{O}$ として

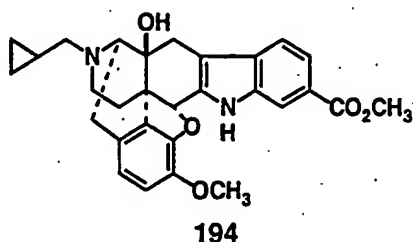
計算値: C, 55.76; H, 5.62; N, 4.64; S, 10.63.

実測値: C, 55.78; H, 5.65; N, 4.55; S, 10.56.

-129-

実施例 11

17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-14
 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-メトキシカルボニル-6,7-2',
 3'-インドロモルヒナン 194



17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,
 14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6,7-2',3'-イン
 ドロモルヒナン 77 600mgを20mlのメタノールに溶かし、0℃に冷却した。
 これに、ジアゾメタンのエーテル溶液を原料がなくなるまで滴下した。反応は
 TLCで追跡した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた粗結晶をメタノールよ
 り再結晶して標題化合物515mgを得た(収率83%)。この内、450mgをメ
 タンスルホン酸塩にし、エーテルを加えて濾取すると、標題化合物のメタン
 スルホン酸塩502mgが得られた。

194・メタンスルホン酸塩

mp 220~227℃(分解)

NMR (フリー体、400 MHz, CDCl₃)

δ 0.15-0.23 (2H, m), 0.54-0.64 (2H, m), 0.93 (1H, m), 1.82 (1H, m),
 2.32 (1H, m), 2.37-2.52 (3H, m), 2.64 (1H, d, J=15.1 Hz) 2.74-2.90
 (2H, m), 2.92 (1H, d, J=15.1 Hz), 3.17 (1H, d, J=18.6 Hz), 3.43
 (1H, m), 3.77 (3H, m), 3.90 (3H, m), 5.05 (1H, br s), 5.69 (1H,
 s), 6.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.67 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.38 (1H, d,
 J=8.3 Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 7.97 (1H, s), 8.60 (1H,
 br s).

Mass (EI)

-130-

m/z 486 (M⁺).元素分析値 C₂₉H₃₀N₂O₅ · CH₃SO₃H · 0.8 H₂Oとして

計算値: C, 60.35; H, 6.01; N, 4.69; S, 5.37.

実測値: C, 60.23; H, 6.30; N, 4.72; S, 5.38.

17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン77の代わりに、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン76、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン3、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン119、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン46、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン7、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン47、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-7'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン127、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン52、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン8、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒ

-131-

ドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 53、17-
 シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14
 β -ジヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナ
 ン 42、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキ
 シ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-イン
 ドロモルヒナン 12、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4,
 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2',
 , 3'-インドロモルヒナン 43、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデ
 ヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルチオ-
 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 121、17-シクロプロピルメチル
 -6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-
 -メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 189、17-
 シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -
 ジヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモル
 ヒナン 6、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ
 キシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'
 -インドロモルヒナン 188、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒ
 ドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルスルホニ
 ル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 190、17-シクロプロピルメ
 チル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-
 4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-イン
 ドロモルヒナン 64、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4
 , 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチ
 ルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 9、17-シ
 クロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -
 ジヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-
 2', 3'-インドロモルヒナン 65、17-シクロプロピルメチル-6, 7-
 ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-[2-(
 N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナ

-132-

ン131、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン66、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン10、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン67、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン130、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン175、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン174、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン173、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン78、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン79、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン136、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン114、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン22、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6,

-133-

7-2', 3'-インドロモルヒナン115、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン138、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン84、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン26、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン85、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン146、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン90、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン27、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン91、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン80、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン31、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン81、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン140、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン191、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジ

ヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 25、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 192、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 193、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 102、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 28、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 103、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 150、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 104、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 29、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 105、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 149、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 178、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 177、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5

-135-

α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン176、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン116、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン117、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン155を用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン195、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン196、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン197、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン198、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン199、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン200、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン201、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン202、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒド

-136-

ロキシ-3-メトキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン203、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン204、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン205、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン206、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン207、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン208、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン209、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン210、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン211、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン212、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン213、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン214、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メト

-137-

キシ-6'-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6,7-2',3'-インドロモルヒナン215、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6,7-2',3'-インドロモルヒナン216、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6,7-2',3'-インドロモルヒナン217、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6,7-2',3'-インドロモルヒナン218、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6,7-2',3'-インドロモルヒナン219、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6,7-2',3'-インドロモルヒナン220、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-イソチオシアナト-6,7-2',3'-インドロモルヒナン221、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-イソチオシアナト-6,7-2',3'-インドロモルヒナン222、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-イソチオシアナト-6,7-2',3'-インドロモルヒナン223、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-ニトロ-6,7-2',3'-インドロモルヒナン224、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-ニトロ-6,7-2',3'-インドロモルヒナン225、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-ニトロ-6,7-2',3'-インドロモルヒナン226、17-アリル-6,7-ジデヒド

-138-

ロー4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-メトキシ
 カルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン227、17-アリル-
 6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ
 -5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン228
 、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキ
 シ-3-メトキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロ
 モルヒナン229、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-
 14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2'
 , 3'-インドロモルヒナン230、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4,
 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-(N-シクロプロ
 ピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン231、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ
 -3-メトキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7
 -2', 3'-インドロモルヒナン232、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ
 -4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-(N-シク
 ロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン2
33、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒド
 ロキシ-3-メトキシ-7'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6
 , 7-2', 3'-インドロモルヒナン234、17-アリル-6, 7-ジデヒ
 ドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-シアノ
 -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン235、17-アリル-6, 7-
 ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-
 シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン236、17-アリル-6
 , 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-
 6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン237、17-アリル
 -6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキ
 シ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン238、17
 -アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3
 -メトキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン23

9、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン240、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン241、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン242、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン243、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン244、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン245、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン246、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン247、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン248、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン249、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン250、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン251、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β

-140-

ーヒドロキシ-3-メトキシ-6´-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2´, 3´-インドロモルヒナン252、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7´-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2´, 3´-インドロモルヒナン253、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4´-イソチオシアナト-6, 7-2´, 3´-インドロモルヒナン254、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6´-イソチオシアナト-6, 7-2´, 3´-インドロモルヒナン255、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7´-イソチオシアナト-6, 7-2´, 3´-インドロモルヒナン256、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-4´-ニトロ-6, 7-2´, 3´-インドロモルヒナン257、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6´-ニトロ-6, 7-2´, 3´-インドロモルヒナン258、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7´-ニトロ-6, 7-2´, 3´-インドロモルヒナン259が得られる。

-141-

17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール2、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール401、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール402、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール403、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール404、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール405、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール406、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール407、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール408、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール409、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール410、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール

-142-

411、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール412を用いれば、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール447、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール448、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール449、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-8'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール450、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-9'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール451、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール452、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール453、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-8'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール454、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-9'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール455、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール456、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-

-143-

3-メトキシ-7-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 457、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-8-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 458、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-9-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 459 が得られる。

17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール 413、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール 414、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール 415、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール 416、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール 417、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール 418、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール 419、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール 420、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール 421、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール 422、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジ

-144-

ヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール423を用いれば、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール460、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール461、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール462、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール463、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール464、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール465、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール466、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール467、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール468、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール469、17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール470が得られる。

17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール162、1

-145-

7-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 424、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 425、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 426、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 427、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 428、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 429、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 430、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 431、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 432、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 433、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 434、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 435を用いれば、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g]

-146-

〕インドール471、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール472、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール473、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-8'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール474、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-9'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール475、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール476、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-ガルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール477、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-8'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール478、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-9'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール479、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール480、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-7'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール481、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-8'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール482、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-9'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール483が得られる。

-147-

17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジ
デヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール436、1
7-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデ
ヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール437、17-
アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロ
モルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール438、17-アリ
ル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモル
ヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール439、17-アリル-
3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナ
ノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール440、17-アリル-3,
14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6,
7-b] シクロヘプテノ [g] インドール441、17-アリル-3, 14
 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6,
7-b] シクロヘプテノ [e] インドール442、17-アリル-3, 14 β -
ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-
b] シクロヘプテノ [f] インドール443、17-アリル-3, 14 β -ジヒ
ドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b]
シクロオクテノ [g] インドール444、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロ
キシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シク
ロオクテノ [e] インドール445、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ
-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオ
クテノ [f] インドール446を用いれば17-アリル-4, 5 α -エポキシ-
14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-
b] シクロヘキセノ [e] インドール484、17-アリル-4, 5 α -エポキ
シ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6,
7-b] シクロヘキセノ [f] インドール485、17-アリル-4, 5 α -エ
ポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6,
7-b] シクロペンテノ [g] インドール486、17-アリル-4, 5 α -
エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナ

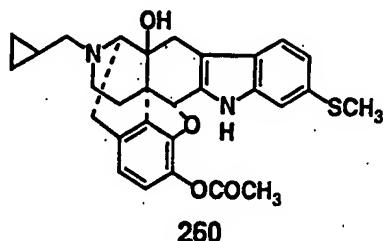
-148-

ノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール 487、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール 488、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール 489、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール 490、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール 491、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール 492、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール 493、17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール 494 が得られる。

-149-

実施例 12

3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -
 -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-メチルチオ-6,7-2',3'-イ
 ンドロモルヒナン 260



17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-3
 , 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6,7-2',3'-インドロモ
 ルヒナン43・塩酸塩500mgを5mlのピリジンに溶かし、無水酢酸0.20ml
 を加えて室温で10分間攪拌した。反応混合物を濃縮、乾固すると、標題化合物
 の塩酸塩540mgが得られた(収率100%)。

260・塩酸塩

IR (KBr)

 ν 1754 cm^{-1} .

Mass (FAB)

 m/z 503 (M+H)⁺

17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-3
 , 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6,7-2',3'-インドロモ
 ルヒナン43の代わりに、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-
 4,5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルチオ-6,7-
 2',3'-インドロモルヒナン42、17-シクロプロピルメチル-6,7-
 ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルチ
 オ-6,7-2',3'-インドロモルヒナン12、17-シクロプロピルメチ
 ル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7
 '-メチルチオ-6,7-2',3'-インドロモルヒナン121、17-シク

-150-

ロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジ
ヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒ
ナン76、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ
キシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2',
3'-インドロモルヒナン3、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒド
ロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニ
ル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン77、17-シクロプロピルメチ
ル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7
'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン119、1
7-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 1
4 β -ジヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6,
7-2', 3'-インドロモルヒナン46、17-シクロプロピルメチル-6,
7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N-
シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒ
ナン7、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキ
シ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイ
ル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン47、17-シクロプロピルメ
チル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-
7'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-イン
ドロモルヒナン127、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4
, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2',
3'-インドロモルヒナン52、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒ
ドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7
-2', 3'-インドロモルヒナン8、17-シクロプロピルメチル-6, 7
-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-シアノ
-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン53、17-シクロプロピルメチル
-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'
-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン189、17-
シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β

-151-

ージヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモル
ヒナン6、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ
キシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'
'-インドロモルヒナン188、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒ
ドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルスルホニ
ル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン190、17-シクロプロピルメ
チル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-
4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-イン
ドロモルヒナン64、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4
, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチ
ルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン9、17-シ
クロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -
ジヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-
2', 3'-インドロモルヒナン65、17-シクロプロピルメチル-6, 7-
ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-[2-(
N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナ
ン131、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ
キシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-
6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン66、17-シクロプロピルメチル
-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-
-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナ
ン10、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキ
シ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6
, 7-2', 3'-インドロモルヒナン67、17-シクロプロピルメチル-6
, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(
N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン1
30、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ
-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-
インドロモルヒナン175、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ

-152-

-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 174、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 173、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 78、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 79、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 136、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 114、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 22、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 115、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 138、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 84、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 26、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 85、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 146、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-

-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン90、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン27、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン91、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン80、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン31、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン81、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン140、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン191、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン25、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン192、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン193、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン102、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン28、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン103、17-アリル-6, 7-ジデヒド

-154-

ロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン150、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'- (N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン104、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'- (N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン29、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'- (N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン105、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'- (N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン149、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン178、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン177、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン176、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン116、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン117、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン155を用いれば、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン261、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン262、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ

-155-

-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 263、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 264、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 265、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 266、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 267、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 268、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 269、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 270、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 271、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 272、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 273、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナ

-156-

ン 274、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 275、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 276、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 277、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 278、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 279、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 280、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 281、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 282、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 283、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 284、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 285、3-アセトキ

-157-

シ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 286、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2'; 3'-インドロモルヒナン 287、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 288、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 289、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 290、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 291、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 292、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 293、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 294、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 295、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 296、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 297、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ

-158-

キシ-14β-ヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン298、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン299、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-7'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン300、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン301、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン302、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン303、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン304、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン305、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン306、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン307、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン308、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン309、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン310、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4,

5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2',
3'-インドロモルヒナン311、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-
ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-[2-(N,
N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン312、
17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキ
シ-14 β -ヒドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]
-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン313、17-アリル-3-アセト
キシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-
[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロ
モルヒナン314、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4,
5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ
)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン315、17-アリル
-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロ
キシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インド
ロモルヒナン316、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4
, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メ
チル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン317、17-アリル-3-ア
セトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6
'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒ
ナン318、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6
, 7-2', 3'-インドロモルヒナン319、17-アリル-3-アセトキシ
-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-イソ
チオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン320、17-アリル
-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロ
キシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン321
1、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ
-14 β -ヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インド
ロモルヒナン322、17-アリル-3-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4

-160-

, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-4'-ニトロ-6,7-2',3'-
インドロモルヒナン323、17-アリル-3-アセトキシ-6,7-ジデヒド
ロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-ニトロ-6,7-2',
3'-インドロモルヒナン324、17-アリル-3-アセトキシ-6,7-ジ
デヒドロ-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-ニトロ-6,7-
2', 3'-インドロモルヒナン325が得られる。

-161-

17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール2、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール401、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール402、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-8'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール403、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-9'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール404、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール405、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-7'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール406、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-8'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール407、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-9'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール408、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール409、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-7'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール410、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-8'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール

-162-

411、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール412を用いれば、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール495、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール496、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール497、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-8'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール498、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-9'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール499、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール500、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール501、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-8'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール502、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-9'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール503、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール504、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,

-163-

5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 505、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-8-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 506、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-9-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 507 が得られる。

17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール 413、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール 414、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール 415、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール 416、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール 417、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール 418、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール 419、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール 420、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール 421、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオ

-164-

クテノ [e] インドール 422、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジ
ヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b
] シクロオクテノ [f] インドール 423 を用いれば、3-アセトキシ-17-
シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジ
デヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール 508、3
-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒ
ドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f]
インドール 509、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -
エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b]
シクロペンテノ [g] インドール 510、3-アセトキシ-17-シクロプロピ
ルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモル
ヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール 511、3-アセトキシ
-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6
、7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール 5
12、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-1
4 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテ
ノ [g] インドール 513、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4
、5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6,
7-b] シクロヘプテノ [e] インドール 514、3-アセトキシ-17-シク
ロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒ
ドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール 515、3-ア
セトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロ
キシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] イン
ドール 516、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポ
キシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シク
ロオクテノ [e] インドール 517、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメ
チル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナ
ノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール 518 が得られる。

17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジ

-165-

デヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 162、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 424、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 425、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 426、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 427、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 428、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 429、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 430、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 431、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 432、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 433、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 434、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 435を用いれば、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β

-166-

ーヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 519、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 520、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 521、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-8-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 522、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-9-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 523、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 524、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 525、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-8-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 526、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-9-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 527、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 528、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-7-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 529、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-8-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 530、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-9-スルファモイル-6

， 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-⁻¹⁶⁷⁻b] シクロヘキセノ [g] インドール 531 が得られる。

17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール 436、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール 437、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール 438、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール 439、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール 440、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール 441、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール 442、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール 443、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール 444、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール 445、17-アリル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール 446 を用いれば 3-アセトキシ-17-アリル-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール 532、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール 533、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5α-エポキシ-14β-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒ

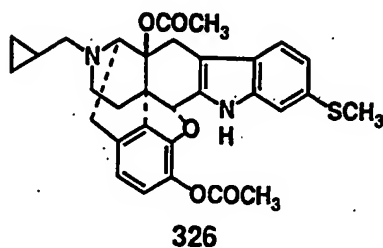
-168-

ナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール 534、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール 535、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール 536、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール 537、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール 538、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール 539、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール 540、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール 541、3-アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール 542 が得られる。

-169-

実施例 1 3

17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジアセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 3 2 6

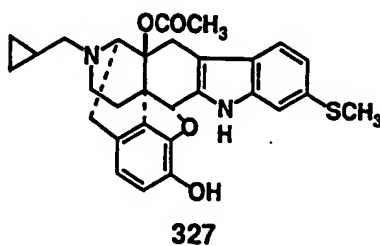


17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 4 3 1.00 gを50 mlの無水酢酸に溶かし、1時間加熱、還流した。室温に冷却後、溶媒を留去すると、未精製の標題化合物1.29 gが得られた。

IR (KBr)

ν 1760, 1727 cm⁻¹.実施例 1 4

14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 3 2 7



実施例 1 3 で得られた、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジアセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-6'-メチルチオ-6, 7-

2', 3'-インドロモルヒナン 326⁻¹⁷⁰⁻ 1. 29 g を 4% 硫酸 24 ml、酢酸 24 ml に溶かし、室温で 4 日間攪拌した。10% 水酸化ナトリウムを加えて塩基性にし、50 ml のクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル; クロロホルム-クロロホルム/メタノール (99:1)] により精製すると、612 mg の標題化合物が得られた。これをメタノールに懸濁し、メタンスルホン酸を加えてメタンスルホン酸塩にし、カラムクロマトグラフィー [セファデックス-LH-20; メタノール] で精製すると 595 mg の標題化合物のメタンスルホン酸塩が得られた (収率、2 段階 46%)。

327・メタンスルホン酸塩

IR (KBr)

ν 1736 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 503 (M+H)⁺

実施例 13、14 に従い、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 43 の代わりに、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 42、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 12、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 121、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 76、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 3、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロ

-171-

キシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン7
7、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-
 3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-
 インドロモルヒナン119、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ
 -4, 5 α -エボキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピ
 ルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン46、17
 -シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-3, 14
 β -ジヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7
 -2', 3'-インドロモルヒナン7、17-シクロプロピルメチル-6, 7-
 ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N-シ
 クロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン
47、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ
 -3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル
)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン127、17-シクロプロピルメ
 チル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-
 4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン52、17-シクロプ
 ロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-3, 14 β -ジヒド
 ロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン8、17-
 シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-3, 14 β
 -ジヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン53
 、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-3
 , 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-イン
 ドロモルヒナン189、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4
 , 5 α -エボキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6,
 7-2', 3'-インドロモルヒナン6、17-シクロプロピルメチル-6, 7
 -ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチル
 スルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン188、17-シクロプ
 ロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エボキシ-3, 14 β -ジヒド
 ロキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン

190、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン64、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン9、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン65、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン131、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン66、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン10、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン67、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン130、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン175、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン174、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン173、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2',

-173-

3'-インドロモルヒナン78、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン79、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン136、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン114、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン22、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン115、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン138、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン84、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン26、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン85、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン146、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン90、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン27、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン91、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5

-174-

α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2',
 3'-インドロモルヒナン80、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-
 -インドロモルヒナン31、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-
 -インドロモルヒナン81、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-
 インドロモルヒナン140、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -
 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2',
 3'-インドロモルヒナン191、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5
 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-
 2', 3'-インドロモルヒナン25、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4
 , 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルスルホニル-6,
 7-2', 3'-インドロモルヒナン192、17-アリル-6, 7-ジデヒド
 ロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルスルホニル
 -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン193、17-アリル-6, 7-
 ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-[2-(
 N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナ
 ン102、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14
 β -ジヒドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6,
 7-2', 3'-インドロモルヒナン28、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ
 -4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジ
 メチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン103、
 17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒド
 ロキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2',
 3'-インドロモルヒナン150、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5
 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)
 メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン104、17-アリル-6
 , 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-

-175-

N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 29、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 105、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-(N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 149、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 178、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 177、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 176、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 116、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 117、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 155を用いれば、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 328、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 329、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 330、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 331、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-エトキシ

-176-

カルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン332、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン333、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン334、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン335、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン336、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン337、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン338、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン339、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン340、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン341、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン342、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン343、14β-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル

-177-

ー6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン344、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン345、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン346、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン347、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン348、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン349、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン350、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン351、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン352、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン353、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン354、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-

-178-

6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン355、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン356、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン357、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン358、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン359、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン360、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン361、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン362、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン363、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン364、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン365、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-(N-シクロプロピルメチルカルバモイル)-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン366、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7'

-179-

- (N-シクロプロピルメチルカルバモイル) - 6, 7-2', 3'-インドロ
 モルヒナン367、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-
 4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-シアノ-6, 7-2', 3'-イ
 ンドロモルヒナン368、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒ
 ドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-シアノ-6, 7-2', 3
 -インドロモルヒナン369、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-
 ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-シアノ-6, 7-2
 ', 3'-インドロモルヒナン370、17-アリル-14 β -アセトキシ-6
 , 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-メチルチオ-
 6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン371、17-アリル-14 β -アセ
 トキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-メ
 チルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン372、17-アリル-1
 4 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ
 -6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン373、17-
 アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-
 ヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン37
4、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポ
 キシ-3-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インド
 ロモルヒナン375、17-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ
 -4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-メチルスルホニル-6, 7-2
 ', 3'-インドロモルヒナン376、17-アリル-14 β -アセトキシ-6
 , 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-メチルスルホ
 ニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン377、17-アリル-14
 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-
 7'-メチルスルホニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン378、1
 7-アリル-14 β -アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-
 3-ヒドロキシ-4'-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-6, 7
 -2', 3'-インドロモルヒナン379、17-アリル-14 β -アセトキシ
 -6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-5'-[2-(

N, N-ジメチルアミノ) エチル)] ⁻¹⁸⁰⁻6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 380、17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-[2-(N, N-ジメチルアミノ) エチル)] -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 381、17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-[2-(N, N-ジメチルアミノ) エチル)] -6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 382、17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-4'- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 383、17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-5'- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 384、17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 385、17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-7'- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 386、17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 387、17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 388、17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-イソチオシアナト-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 389、17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-4'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 390、17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 391、17-アリル-14β-アセトキシ-6, 7-ジデヒドロ-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-7'-ニトロ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン 392

が得られる。

-182-

17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 2、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 401、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 402、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-8'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 403、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-9'-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 404、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 405、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-7'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 406、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-8'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 407、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-9'-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 408、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-6'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 409、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-7'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 410、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エボキシ-8'-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール

-183-

411、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール412を用いれば、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール543、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール544、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール545、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-8-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール546、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-9-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール547、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール548、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール549、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-8-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール550、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-9-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール551、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール552、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-

-184-

4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 553, 14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-8-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 554, 14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-9-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 555 が得られる。

17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール 413, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール 414, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール 415, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール 416, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール 417, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール 418, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール 419, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール 420, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール 421, 17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオ

クテノ [e] インドール 422、17-シクロプロピルメチル-3, 14 β -ジ
ヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b
] シクロオクテノ [f] インドール 423 を用いれば、14 β -アセトキシ-1
7-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジ
デヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール 556、1
4 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒ
ドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f]
インドール 557、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5
 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b]
シクロペンテノ [g] インドール 558、14 β -アセトキシ-17-シクロプ
ロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモル
ヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール 559、14 β -アセト
キシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6
、7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール 5
60、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ
-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテ
ノ [g] インドール 561、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル
-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6,
7-b] シクロヘプテノ [e] インドール 562、14 β -アセトキシ-17-
シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒ
ドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール 563、14 β
-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロ
キシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] イン
ドール 564、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -
エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シク
ロオクテノ [e] インドール 565、14 β -アセトキシ-17-シクロプロピ
ルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナ
ノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール 566 が得られる。

17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジ

-186-

デヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 162、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 424、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 425、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 426、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 427、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 428、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 429、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 430、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 431、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 432、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-7-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 433、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-8-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 434、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-9-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 435を用いれば、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3

-187-

ーヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 567、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 568、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 569、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-8-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 570、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-9-エトキシカルボニル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 571、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 572、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 573、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-8-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 574、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-9-カルバモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 575、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 576、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-7-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 577、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-8-スルファモイル-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 578、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-9-スルファモイル-6

-188-

, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [g] インドール 579 が得られる。17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール 436、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール 437、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール 438、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール 439、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール 440、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール 441、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール 442、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール 443、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール 444、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール 445、17-アリル-3, 14 β -ジヒドロキシ-4, 5 α -エポキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール 446 を用いれば、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [e] インドール 580、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘキセノ [f] インドール 581、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [g] インドール 582、

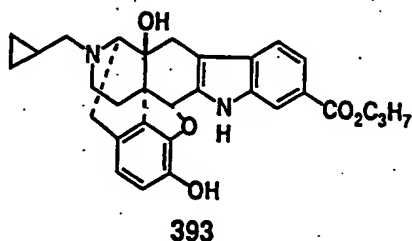
-189-

14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [e] インドール 583、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロペンテノ [f] インドール 584、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [g] インドール 585、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [e] インドール 586、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロヘプテノ [f] インドール 587、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [g] インドール 588、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [e] インドール 589、14 β -アセトキシ-17-アリル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-6, 7-ジデヒドロモルヒナノ [6, 7-b] シクロオクテノ [f] インドール 590 が得られる。

-190-

実施例 15

17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,
14 β -ジヒドロキシ-6'-プロポキシカルボニル-6,7-2',3'-イ
ンドロモルヒナン 393



17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,
14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6,7-2',3'-イン
ドロモルヒナン 77 517 mg (1.09 mmol) を n-プロパノール 9 ml に溶解し、
この溶液にナトリウム n-プロポキシドの 1 M n-プロパノール溶液 11 ml を
加え、60℃で2時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却後、水 70 ml を加え、
クロロホルム 70 ml およびクロロホルム-メタノール (3:1) 2×50 ml で抽出し、
有機層を合わせて乾燥後、濃縮すると、粗生成物 542 mg が得られた。この粗
生成物をカラムクロマトグフィー [シリカゲル 30 g ; ヘキサン-酢酸エチル-
メタノール (7:7:1)] で精製すると、標題化合物 490.6 mg (収率 90%) が得
られた。これを酢酸エチルに溶解してメタンスルホン酸 0.065 ml の酢酸エチル
溶液を加え、沈殿した固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄すると、標題化合物のメ
タンスルホン酸塩 516.7 mg (収率 79%) が得られた。

393・メタンスルホン酸塩

mp 175-220℃ (分解)。

NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.73 (1H, m), 0.99 (3H,
t, J=7.3 Hz), 1.09 (1H, m), 1.74 (2H, tq, J=6.8, 7.3 Hz), 1.83
(1H, m), 2.30 (3H, s), 2.56 (1H, d, J=16.1 Hz), 2.61 (1H, m), 2.72
(1H, m), 2.95 (1H, m), 2.99 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.22 (1H, m), 3.26

-191-

(1H, dd, J=20.0, 6.8 Hz), 3.38 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=20.0 Hz), 4.09 (1H, br d, J=6.3 Hz), 4.22 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.74 (1H, s), 6.38 (1H, br s, OH), 6.60 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 8.07 (1H, br s), 8.94 (1H, m, NH+), 9.26 (1H, br s, OH), 11.76 (1H, s, NH).

IR (KBr)

ν 3422, 1688, 1638, 1626, 1508, 1462, 1330, 1212, 1116, 1046, 872, 774 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 501 ((M+H)⁺).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 61.29; H, 6.17; N, 4.61; S, 5.28.

実測値: C, 61.06; H, 6.31; N, 4.64; S, 5.53.

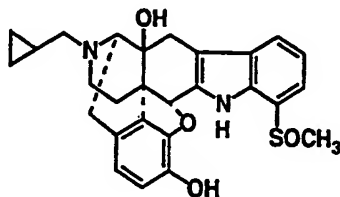
17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン77の代わりに、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン76、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン3、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン119、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン114、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン22、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メトキシカルボニル-6,

-192-

7-2', 3'-インドロモルヒナン115、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン138を用いれば、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-プロポキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン394、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-プロポキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン395、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-プロポキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン396、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-プロポキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン397、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-プロポキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン398、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-プロポキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン399、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-プロポキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン400が得られる。

実施例 16

17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルスルフィニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン591、592



591, 592

-193-

17-シクロプロピルメチル-6,7-ジヒドロ-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルチオ-6,7-2',3'-インドロモルヒナン 121 1.00 g を酢酸 20 ml に溶解し、これに m-クロロ過安息香酸 (85%) 0.45 g を 10 ml の酢酸に溶かして滴下して、室温で 1.5 時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 1 ml を加え 1 時間攪拌した後濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、クロロホルム：メタノール (4 : 1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル；クロロホルム／メタノール／28%アンモニア水 (50 : 1 : 0.1 ~ 20 : 1 : 0.1)] にて分離精製し、低極性成分を塩化メチレン：酢酸エチルから、高極性成分を塩化メチレン：メタノールから再結晶すると、標題化合物が 2 種類の異性体 591、592 としてそれぞれ 306 mg、402 mg 得られた。これを、それぞれメタノールに懸濁し、当量のメタンスルホン酸を加えて塩化して濃縮した後、残渣に過剰の酢酸エチルを加えて固体を析出させて濾過すると、メタンスルホン酸塩がそれぞれ 337 mg (収率 27%)、463 mg (収率 37%) 得られた。

591・フリー体

m.p. 225-227°C

591・メタンスルホン酸塩

m.p. 230°C (分解)

NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.74 (1H, m), 1.09 (1H, m), 1.85 (1H, br d, J=10.4 Hz), 2.30 (3H, s), 2.56 (1H, d, J=15.9 Hz), 2.60 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (1H, m), 2.99 (1H, d, J=15.9 Hz), 3.12 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J=20.1, 6.7 Hz), 3.37 (1H, m), 3.45 (1H, J=19.5 Hz), 4.09 (1H, d, J=6.1 Hz), 5.72 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.65 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.18 (1H, dd, J=7.9, 7.3 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.56 (1H, d,

-194-

$J=7.9$ Hz), 8.94 (1H, br s), 9.25 (1H, br s), 11.66 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3410, 1638, 1504, 1462, 1423, 1323, 1195, 1060, 785, 561 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 477 (M+H).

元素分析値

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{AcOEt}$ として

計算値: C, 57.89; H, 5.80; N, 4.69; S, 10.73.

実測値: C, 58.16; H, 5.91; N, 4.66; S, 10.35.

592・フリー体

m.p. 216-218°C

592・メタンスルホン酸塩

m.p. 240°C (分解)

NMR (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 0.44 (1H, m), 0.50 (1H, m), 0.63 (1H, m), 0.74 (1H, m), 1.10 (1H, m), 1.84 (1H, br d, $J=11.0$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.57 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 2.60 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.94 (1H, m), 2.99 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 3.11 (1H, m), 3.26 (1H, dd, $J=20.1, 6.7$ Hz), 3.36 (1H, m), 3.45 (1H, $J=19.5$ Hz), 4.09 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 5.71 (1H, s), 6.37 (1H, br s), 6.60 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.65 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J=7.9, 7.3$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.94 (1H, br s), 9.24 (1H, br s), 11.71 (1H, s).

IR (KBr)

ν 3410, 1620, 1508, 1460, 1423, 1325, 1195, 1060, 785, 561 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 477 (M+H).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 55.74; H, 5.91; N, 4.64; S, 10.63.

実測値: C, 55.57; H, 5.87; N, 4.60; S, 10.76.

-195-

17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン121の代わりに、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン42、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン12、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン43、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン80、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン31、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン81、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-7'-メチルチオ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン140を用いれば、それぞれ、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルスルフィニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン593、594、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルスルフィニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン595、596、17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチルスルフィニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン597、598、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-4'-メチルスルフィニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン599、600、17-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-5'-メチルスルフィニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン601、602、17-アリル-6,

-196-

7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6'-メチル
ルスルフィニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン603、604、1
7-アリル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロ
キシ-7'-メチルスルフィニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン6
05、606が得られる。

-197-

本発明の化合物の薬理作用を以下に示す。

実施例 17

< δ -オピオイドアンタゴニスト活性 >

マウス輸精管 (MVD) を用いて、 δ -オピオイドアゴニストである DPDPE に対する拮抗作用を調べた。

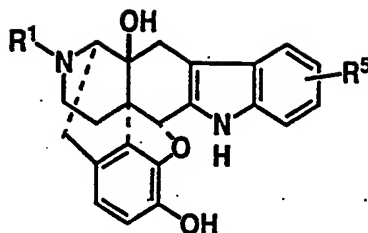
実験方法

ddy 系雄性マウスを実験に供した。37℃に保温したKrebs-Henseleit溶液 (NaCl 118 mM; KCl 4.7 mM; CaCl_2 2.5 mM; KH_2PO_4 1.1 mM; NaHCO_3 25 mM; Glucose 11 mM) を満たし、5%二酸化炭素、9.5%酸素を通気したマグヌス管に、動物より摘出した輸精管を懸垂した。電気刺激は上下の輪型の白金電極を介して0.1 Hz, 5.0 mSで行った。組織収縮はIsometric transducerを用いてポリグラフ上に記録した。

はじめに、 δ -作動薬である DPDPE を累積的に添加し、IC₅₀値 (電気刺激誘発収縮を50%抑制する濃度) を算出した。次に、100 nMの被験化合物を添加し、20分後から DPDPE を累積的に添加した。これより被験化合物の存在下、非存在下での DPDPE の IC₅₀比、K_e値 (DPDPE の用量作用曲線を2倍高用量側に平行移動させるのに必要な、被験化合物のモル濃度) および pA₂ 値を求めた。pA₂ 値は Schild らの方法 (Schild, H. O., Br. J. Pharmac. Chamother., 4, 277 (1949).) により、横軸に被験化合物の濃度の対数 (log[被験化合物]) を、縦軸に被験化合物の存在下、非存在下での DPDPE の IC₅₀比から1を引いた値の対数 [log(用量比-1)] をプロットしたとき、この直線の縦軸が0のときの横軸の値から求めた。

結果

表1、表2に主な化合物の δ -アンタゴニスト活性を示した。いずれも高いアンタゴニスト活性を有しており、中でも、77、119、190は δ -アンタゴニストとして現在最も一般的に使われている NTI (K_e: 0.21, pA₂: 9.68) の約1.3~1.6倍の活性を示した。

表 - 1. インドール化合物の δ -アンタゴニスト活性 (1)

化合物	R ¹	R ⁵	IC ₅₀ 比	Ke(nM)	pA ₂
1	CPM	5'-I	8.88	12.7	7.90
3	CPM	5'-CO ₂ C ₂ H ₅	5.34	23.0	7.64
4	CPM	5'-OCF ₃	7.95	14.4	7.84
5	CPM	5'-SO ₂ NH ₂	4.36	29.8	7.53
6	CPM	5'-SO ₂ CH ₃	12.6	8.62	8.06
7	CPM	5'-CONH-CPM	33.2	3.11	8.51
8	CPM	5'-CN	3.60	38.5	7.41
9	CPM	5'-C ₂ H ₄ N(CH ₃) ₂	25.6	4.07	8.39
10	CPM	5'-CH ₂ N(CH ₃) ₂	11.4	9.62	8.02
40	CPM	4'-C ₂ H ₄ OH	4.60	27.8	7.56
41	CPM	6'-C ₂ H ₄ OH	22.1	4.74	8.32
43	CPM	6'-SCH ₃	168	0.60	9.22
45	CPM	6'-SO ₂ NH-CPM	7.44	15.5	7.81
46	CPM	4'-CONH-CPM	1.39	256	6.59
47	CPM	6'-CONH-CPM	13.0	8.33	8.08
48	CPM	4'-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	5.88	20.5	7.69
49	CPM	6'-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	27.8	3.73	8.43
51	CPM	6'-SO ₂ N(CH ₃) ₂	33.2	3.11	8.57
53	CPM	6'-CN	62.3	1.63	8.79
76	CPM	4'-CO ₂ CH ₃	6.82	17.2	7.76
77	CPM	6'-CO ₂ CH ₃	742	0.13	9.87
78	CPM	4'-NO ₂	14.8	7.25	8.14
79	CPM	6'-NO ₂	60.6	1.68	8.78
114	allyl	4'-CO ₂ CH ₃	20.7	5.08	8.29
115	allyl	6'-CO ₂ CH ₃	75.4	1.34	8.87

表中、CPM はシクロプロピルメチル基を表す。

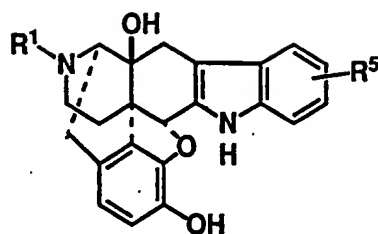
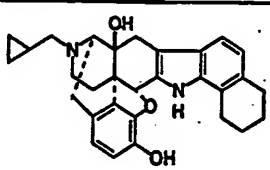
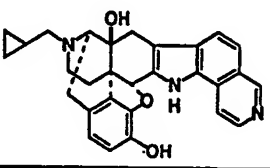


表 - 1. インドール化合物の δ -アンタゴニスト活性 (1)
(続き)

化合物	R ¹	R ⁵	IC ₅₀ 比	Ke(nM)	pA ₂
118	CPM	7'-CF ₃	52.9	1.93	8.72
119	CPM	7'-CO ₂ C ₂ H ₅	635	0.16	9.80
120	CPM	7'-Ph	17.0	6.25	8.20
121	CPM	7'-SCH ₃	33.6	3.07	8.51
136	CPM	7'-NO ₂	192	0.52	9.28
180	CPM	5'-CH ₂ NH-CPM	15.2	7.04	8.15
188	CPM	6'-SO ₂ CH ₃	56.0	1.82	8.74
190	CPM	7'-SO ₂ CH ₃	698	0.14	9.84
393	CPM	6'-CO ₂ C ₃ H ₇	12.3	8.85	8.05

表中、CPM はシクロプロピルメチル基を表す。

表-2. インドール化合物の δ -アンタゴニスト活性 (2)

化合物	構造式	IC ₅₀ 比	Ke(nM)	pA ₂
2		22.1	4.74	8.32
156		26.6	3.91	8.41

実施例 18〈 δ -アタゴニスト活性の経時変化〉

MVDを用いて、173、174のDPDPEに対する拮抗作用の経時変化を調べた。被験化合物添加後、15分、30分、1時間でのIC₅₀比、K_e値およびpA₂値を算出した。結果を表3、図1、図2に示した。被験化合物の濃度が異なるため、図1、図2には、K_e値の逆数をプロットした。

NTIの活性にはまったく変化が見られないのに対し、173、174、5'-NTIIのアタゴニスト活性は時間の経過とともに上昇した。この活性の上昇は、受容体との非可逆的な結合によるものである。また、173、174はともに5'-NTIIの異性体であるが、活性そのものが高く、1時間後には、173がNTIの約3.5倍、5'-NTIIの約170倍、174はこれには劣るものの、5'-NTIIの約7倍の飛躍的な活性の向上を示した。

すでに述べたように、 δ -オピオイド受容体の持つ多種多様な作用は未だ解明されていない部分が多い。本発明の化合物は、非常に活性、選択性の高い、非可逆的な δ -オピオイド受容体のアタゴニストとして、今後のオピオイド研究に極めて有用な化合物になる。

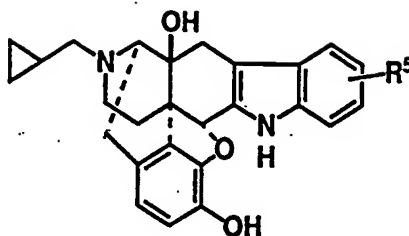


表 - 3. インドール化合物の
 δ -アンタゴニスト活性の経時変化

化合物	R ⁵	時間 (分)	IC ₅₀ 比	Ke(nM)	pA ₂
173 (20nM)	7'-NCS	15	105	0.19	9.72
		30	253	0.08	10.1
		60	306	0.07	10.2
174 (100nM)	6'-NCS	15	25.7	4.05	8.39
		30	47.6	2.15	8.67
		60	58.6	1.74	8.76
5'-NTII (100nM)	5'-NCS	15	3.28	43.9	7.36
		30	7.47	15.5	7.81
		60	9.36	12.0	7.92
NTI (20nM)	H	15	96.3	0.21	9.68
		30	95.6	0.21	9.67
		60	83.7	0.24	9.62

実施例 19

〈 κ -オピオイドアンタゴニスト活性〉

モルモット回腸 (GPI) を用いて κ -オピオイドアゴニストである U-50488H に対する拮抗作用を調べた。

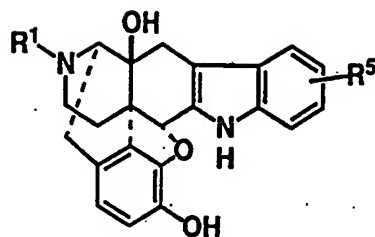
実験方法

Hartley 系の雄性モルモットを使用した。モルモットを撲殺後、回腸を摘出し、栄養液で管空内を洗浄し、縦走筋のみを剥離した。この縦走筋を用い、MVD と同様の装置を用いて試験した。

はじめに、 κ -作動薬である U-50488H を累積的に添加し、IC₅₀ 値を算出した。その後栄養液で十分に洗浄し、収縮反応が安定した後に 100 nM の被験化合物を添加した。20 分後から U-50488H を累積的に添加して、MVD 試験と同様に IC₅₀ 比、K_e 値および pA₂ 値を求めた。

結果

ほとんどの化合物は、アゴニスト活性、アンタゴニスト活性を示さなかったが、表 4 に示した 5 化合物に強い κ -アンタゴニスト活性が見られた。これらの化合物は δ -アンタゴニスト活性も有しているが、このような性質を持つ化合物はこれまで知られておらず、オピオイドの持つ未知の作用の解明や、 δ -受容体と κ -受容体の相互作用の解明などに役立つことが期待される。

表 - 4. インドール化合物の κ -アンタゴニスト活性

化合物	R ¹	R ⁵	IC ₅₀ 比	Ke(nM)	pA ₂
7	CPM	5'-CONH-CPM	22.8	4.59	8.34
9	CPM	5'-C ₂ H ₄ N(CH ₃) ₂	99.0	4.07	8.39
10	CPM	5'-CH ₂ N(CH ₃) ₂	19.4	9.67	8.02
45	CPM	6'-SO ₂ NH-CPM	3.22	45.1	7.35
47	CPM	6'-CONH-CPM	3.11	47.4	7.32

表中、CPM はシクロプロピルメチル基を表す。

-205-

また、 κ -オピオイド受容体は、鎮痛以外に利尿や脳細胞保護作用などにも関与していることが知られている。すでに、本発明者らは、 κ -アンタゴニストとして広く用いられている *nor*-BNI に脳細胞保護作用があることを明らかにしており（特開平 3-218313）、本発明の化合物も κ -アンタゴニストであることから、同様の作用が期待される。そこで、これらの脳細胞保護作用を調べた。

実施例 20

〈脳細胞保護作用〉

MTT; [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] 法により、脳細胞保護作用を調べた。MTT は、生細胞中のミトコンドリアにより暗青色のフォルマザン化合物を生成する。この化合物をイソプロパノールに溶解し、570nm の吸光度を測定することにより、生細胞数を測定した。

実験方法

17 日齢ラット胎児の大脳皮質神経細胞を 96 穴プレートに 1×10^5 cells/cm² の濃度でまき、被験化合物 10 μ M を添加して、D-MEM/F・12 (1:1) 混合培地 200 μ l 中 3 日間培養した (37℃、5%CO₂)。対照群には、培地のみを加えた。これに MTT の PBS 溶液 (6mg/ml) 10 μ l を加えて 3 時間反応 (37℃、5%CO₂) させた後、培養液を除き、イソプロパノール 100 μ l を加えて吸光度を測定した。

結果

対照群との吸光度の比を脳細胞保護作用の指標とした。結果を表 5 に示す。

7、9、10、180 に明らかな活性が認められ、中でも 9、180 は *nor*-BNI を上回る活性を示した。 κ -アンタゴニスト活性では *nor*-BNI に劣る本発明の化合物が、脳細胞保護作用においては上回るということ、 δ -アンタゴニストである NTI にも作用が見られることから、 δ 、 κ 、両受容体にアンタゴニスト活性を有する化合物のほうが脳細胞保護薬として優れていることが示唆される。

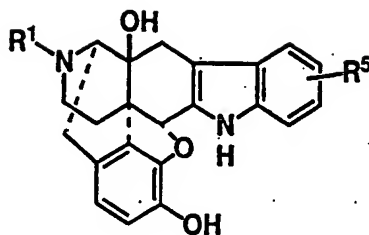


表 - 5. インドール化合物の脳細胞保護作用

化合物	R ¹	R ⁵	吸光度比
7	CPM	5'-CONH-CPM	5.31
9	CPM	5'-C ₂ H ₄ N(CH ₃) ₂	8.27
10	CPM	5'-CH ₂ N(CH ₃) ₂	7.58
180	CPM	5'-CH ₂ NH-CPM	8.73
NTI	CPM	H	4.21
nor-BNI			7.60

表中、CPM はシクロプロピルメチル基を表す。

実施例 2 1

〈免疫抑制活性〉

マウス遅延型過敏症反応抑制試験により、本発明の化合物の免疫抑制活性について調べた。

マウス遅延型過敏症反応抑制試験-1

実験方法

マウスはB a l b / c (雄、7週令)を用いた。体重により群分けを行い、1群7~8匹とした。SRBC (8×10^8 in saline) $25 \mu\text{l}$ を左後肢足趾に皮下投与して感作し、感作後4日目に再びSRBC (8×10^8 in saline) $25 \mu\text{l}$ を右後肢足趾に皮下投与して遅延型過敏症反応を惹起した。反応惹起前と反応惹起24時間後の右足の厚さの差を反応の度合いの指標とした。

被験化合物は10%DMSO-水に溶かして感作3日前から反応惹起日まで8日間10mg/kgを連日皮下投与した。また、対照群は、10%DMSO-水のみを同様に投与した。投与液量は、ともに5ml/kgとした。

遅延型過敏症反応の抑制率は、次式により算出した。

遅延型過敏症反応の抑制率 (%) =

$$\frac{\frac{\text{対照群の反応前後の右足の厚さの差} - \text{化合物投与群の反応前後の右足の厚さの差}}{\text{対照群の反応前後の右足の厚さの差}} \times 100}{}$$

結果

表6に抑制作用が見られた化合物と、その抑制率を示した。

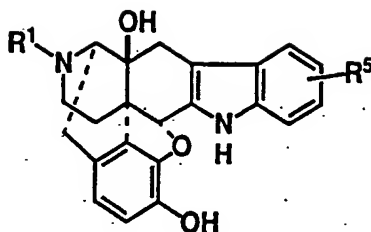


表 - 6. インドール化合物の
遅延型過敏症抑制作用 (1)

化合物	R ¹	R ⁵	抑制率 (%)
43	CPM	6'-SCH ₃	26
53	CPM	6'-CN	18
78	CPM	4',-NO ₂	36
119	CPM	7'-CO ₂ C ₂ H ₅	12
121	CPM	7'-SCH ₃	20
136	CPM	7'-NO ₂	18
NTI	CPM	H	抑制せず
CsA			50

表中、CPM はシクロプロピルメチル基を表す。

これまでに δ -オピオイドアンタゴニストで遅延型過敏症反応を抑制する化合物は発見されておらず、これらは新規な作用を有する δ -オピオイドアンタゴニストであることが明らかになった。また、シクロスポリンA (CsA) に代表される現在使用されている免疫抑制剤は感作後の投与により反応を抑制するのに対し、本発明の化合物は感作前から投与を開始することにより抑制作用を示す。これは、本発明の化合物が、従来の薬剤とは異なるメカニズムで作用していることを示しており、まったく新しいタイプの免疫抑制剤としての可能性を示唆している。

実施例 2 2

マウス遅延型過敏症反応抑制試験 - 2

実験方法

マウスはB a l b / c (雄、7週令) を用い、1群4~5匹とした。ドナーマウス (C 5 7 B L / 6) から得た脾細胞 (1×10^7) を皮下投与して感作し、感作後7日目に右後肢にドナー脾細胞、左後肢にレシピエントマウスと同系のマウスの脾細胞 (それぞれ 5×10^6) を皮下投与して遅延型過敏症反応を惹起した。24時間後に左右後肢をダイヤル厚みゲージにてそれぞれ測定し、反応惹起前と反応惹起24時間後の左右の足の厚さの差を反応の度合いの指標とした。

被験化合物は10% DMSO-水に溶解し、感作日より反応惹起日まで8日間10mg/kgを連日腹腔内投与した。また、対照群は、10% DMSO-水のみを同様に投与した。投与液量は、ともに10ml/kgとした。

遅延型過敏症反応 = (惹起後の右後肢の厚さ - 惹起前の右後肢の厚さ)

 - (惹起後の右後肢の厚さ - 惹起前の右後肢の厚さ)

遅延型過敏症反応の抑制率 (%) =

$$\left(1 - \frac{\text{被験化合物投与群の遅延型過敏症反応}}{\text{基剤投与群の遅延型過敏症反応}}\right) \times 100$$

結果

表7に抑制作用が見られた化合物と、その抑制率を示した。

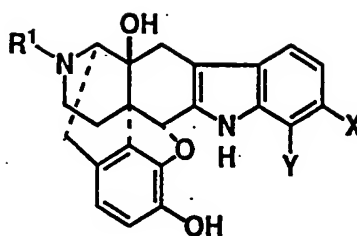


表-7. インドール化合物の
遅延型過敏症抑制作用 (2)

化合物	R ¹	X	Y	抑制率 (%)
2	CPM	-(CH ₂) ₄ -		60
43	CPM	SCH ₃	H	27
119	CPM	H	CO ₂ C ₂ H ₅	31
120	CPM	H	Ph	46
393	CPM	CO ₂ C ₃ H ₇	H	33
591	CPM	H	SOCH ₃	16
592	CPM	H	SOCH ₃	20
NTI	CPM	H	H	60
CsA				32

表中、CPM はシクロプロピルメチル基を表す。

-211-

実施例 23

マウス遅延型過敏症反応抑制試験 - 3

実験方法

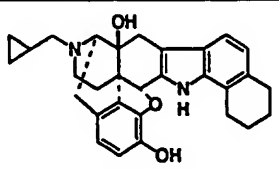
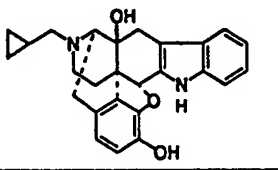
マウスはB a l b / c (雄、7週令)を用い、1群4～5匹とした。ドナーマウス (C 5 7 B L / 6) から得た脾細胞 (1×10^7) を皮下投与して感作し、感作後7日目に右後肢にドナー脾細胞、左後肢にレシピエントマウスと同系のマウスの脾細胞 (それぞれ 5×10^6) を皮下投与して遅延型過敏症反応を惹起した。24時間後に左右後肢をダイヤル厚みゲージにてそれぞれ測定し、反応惹起前と反応惹起24時間後の左右の足の厚さの差を反応の度合いの指標とした。

被験化合物は水に溶解し、反応惹起前に $5 \times 10^{-8} \text{mol}$ / 匹を脳室内に投与した。また、対照群は、水のみを同様に投与した。投与液量は、ともに $5 \mu \text{l}$ / 匹とした。

結果

表8に結果を示した。

表 - 8. インドール化合物の
遅延型過敏症抑制作用 (3)

化合物	構造式	抑制率 (%)
2		83
NTI		40

脳室内投与により抑制作用が認められ、これらの化合物が中枢神経を介して免疫を抑制していることが明らかになった。特に、本発明の化合物2はNTIをはるかに上回る強力な抑制作用を示し、既存薬とは作用メカニズムの異なる強力な免疫抑制剤であることがわかった。

実施例 2 4

副腎摘出マウスによる遅延型過敏症反応抑制試験を用いて本発明の化合物の免疫抑制活性のメカニズムについて検討した。

実験方法

マウスはB a l b / c (雄、7週令)を用い、1群4～5匹とした。ドナーマウス(C 5 7 B L / 6)から得た脾細胞(1×10^7)を皮下投与して感作し、感作後7日目に右後肢にドナー脾細胞、左後肢にレシピエントマウスと同系のマウスの脾細胞(それぞれ 5×10^6)を皮下投与して遅延型過敏症反応を惹起した。24時間後に左右後肢をダイヤル厚みゲージにてそれぞれ測定し、反応惹起前と反応惹起24時間後の左右の足の厚さの差を反応の度合いの指標とした。

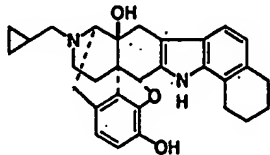
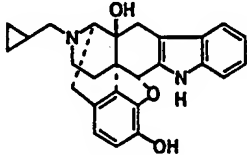
副腎摘出手術は、抗原感作前にエーテル麻酔下でレシピエントマウスの背部を切開し、副腎を摘出して実施した。また、偽手術は、レシピエントマウスに背部切開術のみを施行し、副腎は摘出しなかった。

被験化合物は10%DMSO-水に溶解し、感作日より反応惹起日まで8日間10mg/kgを連日腹腔内投与した。また、対照群は、10%DMSO-水のみを同様に投与した。投与液量は、ともに10ml/kgとした。

結果

表9に結果を示した。

表 - 9. インドール化合物の
遅延型過敏症抑制作用 (4)

化合物	構造式	抑制率 (%)	
		偽手術群	副腎摘出群
2		60	60
NTI		50	0

NTIでは副腎摘出により抑制作用が消失したが、化合物2では消失せず、この2つの化合物の作用メカニズムは明らかに異なることが示された。

遅延型過敏症反応は、臓器移植の際の拒絶反応や、アレルギー反応に関係している。本発明の化合物は、この反応を抑制することから、臓器移植時の拒絶反応の抑制に使用されるほか、抗アレルギー薬、抗炎症薬など非常に広い範囲に適用される。

実施例 25

マウス接触性皮膚炎抑制試験

実験方法

マウスはBalb/c (雄、13~15週齢) を用い、一群4匹とした。2, 4-ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) はアセトン：オリーブ油=4：1の混液に溶解した。0および1日目に0.1% DNFB (50 μ l) を剃毛した腹部に感作し、5日目に両耳の両面に0.15% DNFB (25 μ l/耳) を塗布することによって惹起を行った。化合物は惹起30分前に脳室内投与した。

接触性皮膚炎の検出は耳の厚さの増加として検出した。耳の厚さの測定は、惹起前及び惹起24時間後にダイヤル厚みゲージにより行い、1つの耳をn=1とし、耳の厚さの増加を接触性皮膚炎の指標として検出した。

接触性皮膚炎 = (惹起後の耳の厚さ) - (惹起前の耳の厚さ)

接触性皮膚炎の抑制率 (%)

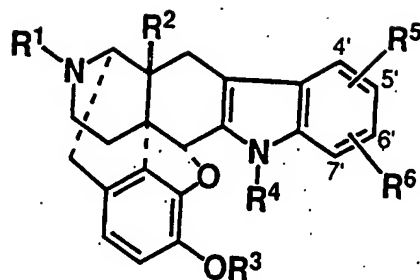
$$= \left(1 - \frac{\text{化合物投与群の接触性皮膚炎}}{\text{基剤投与群の接触性皮膚炎}} \right) \times 100$$

結果

本発明の化合物 2 は 44 % の抑制を示し、アレルギー性皮膚炎に対して有効であることが示された。

-215-
請求の範囲

1. 一般式 (I)



(I)

〔式中、R¹ は炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 4～6 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5～7 のシクロアルケニルアルキル、アリール、炭素数 1～3 のアラールキル、炭素数 4～5 のトランス-アルケニル、アリル、炭素数 1～3 のフラン-2-イルアルキル、または炭素数 1～3 のチオフェン-2-イルアルキルを表し、

R² は水素、ヒドロキシ、炭素数 1～5 のアルカノイルオキシ、または炭素数 1～5 のアルコキシを表し、

R³ は水素、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 1～5 のアルカノイル、またはベンジルを表し、

R⁴ は水素、炭素数 1～5 のアルキルまたはベンジルを表し、

R⁵ と R⁶ は別個に水素、ヨウ素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、炭素数 1～3 のヒドロキシアルキル、SR⁷、SOR⁷、SO₂R⁷、(CH₂)_mCO₂R⁷ (ただし、m は 0～3 の整数、R⁷ は炭素数 1～5 のアルキルを表す)、SO₂NR⁸R⁹、CONR⁸R⁹、

(CH₂)_nNR⁸R⁹ (ただし、n は 1～3 の整数、R⁸、R⁹ はそれぞれ別個に水素、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 4～6 のシクロアルキルアルキルを表す)、イソチオシアナト (NCS; 4', 6', 7' 位のいずれかに結合)、ニトロ (4', 6', 7' 位のいずれかに結合) を表し (ただし一般式 (I) にお

-216-

いてR⁵、R⁶が共に水素となることはない)、

またR⁵、R⁶を結合して炭素数3～6のアルキレン(ただし、アルキレン部の水素はR¹⁰(R¹⁰は炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイル、炭素数1～5のヒドロキシアルキル、SR⁷、SOR⁷、SO₂R⁷、(CH₂)_mCO₂R⁷、SO₂NR⁸R⁹、CONR⁸R⁹、(CH₂)_nNR⁸R⁹(ここで、m、n、R⁷、R⁸、R⁹は前記定義に同じ))で置換されていてもよく、かつアルキレンはベンゼン環の隣接する炭素に結合し環を形成する)、あるいは-S=T-U=V-(S、T、U、Vの少なくとも一つは窒素で、他はCH(ただし、水素はR¹⁰で置換されていてもよい)であり、ベンゼン環の隣接する炭素に結合し環を形成する)を表し、

一般式(I)は、(+)体、(-)体、(±)体を含む]で示されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

2. 一般式(I)のR⁵がSR⁷、SO₂R⁷、またはSO₂NR⁸R⁹(ただし、R⁷、R⁸、R⁹は前記定義に同じ)である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

3. 一般式(I)のR⁵が(CH₂)_mCO₂R⁷(ただし、m、R⁷は前記定義に同じ)である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

4. 一般式(I)のR⁵が(CH₂)_nNR⁸R⁹またはCONR⁸R⁹(ただし、n、R⁸、R⁹は前記定義に同じ)である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

5. 一般式(I)のR⁵がイソチオシアナト(NCS; 4', 6', 7'位のいずれかに結合)である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

6. 一般式(I)のR⁵がニトロ(4', 6', 7'位のいずれかに結合)である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

7. 一般式(I)のR⁵、R⁶が結合して炭素数3～6のアルキレン(アルキレン部の水素はR¹⁰(R¹⁰は炭素数1～5のアルキル、SR⁷、SOR⁷、SO₂R⁷、(CH₂)_mCO₂R⁷、SO₂NR⁸R⁹、CONR⁸R⁹、

-217-

$(CH_2)_n NR^8 R^9$ (ここで、 m 、 n 、 R^7 、 R^8 および R^9 は前記定義に同じ) で置換されていてもよくかつ、アルキレンは、ベンゼン環の隣接する炭素に結合して環を形成する) である請求項 1 記載の化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

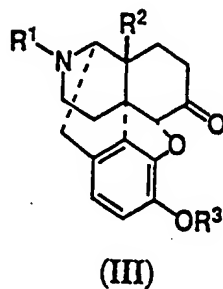
8. 請求項 1 記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする免疫抑制剤。

9. 請求項 1 記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする脳細胞保護剤。

10. 請求項 1 記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする抗アレルギー剤。

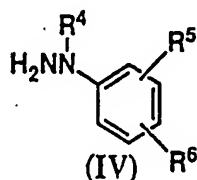
11. 請求項 1 記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする抗炎症剤。

12. 一般式 (III)



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記定義に同じ)

で示される化合物を一般式 (IV) に示されるフェニルヒドラジン誘導体



-218-

(式中、R⁴、R⁵及びR⁶は前記定義に同じ)

と酸触媒存在下反応させる工程を含む、請求項1記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の製造方法。

明 細 書

免疫抑制剤及びその製造方法

技 術 分 野

本発明は、免疫抑制剤及びその製造方法に関する。

背 景 技 術

免疫抑制剤は、主に臓器移植の際に起こる拒絶反応を抑えるために必要不可欠なものである。1980年以前には真に免疫抑制剤と呼べるものが存在せず、最も容易と考えられる脾臓移植でさえ成功率は7%以下であった。1980年に至りサイクロスポリンAが出現し、臓器移植の成功率が飛躍的に向上し、真の臓器移植の時代が始まった。しかし、サイクロスポリンAは腎臓に対する毒性が非常に強く、現在では、他の薬と併用して、サイクロスポリンAの使用量を少しでも減らす工夫がなされている。1984年に、放線菌よりFK-506が発見された。この化合物はサイクロスポリンAの10倍から100倍の免疫抑制効果があると言われ、当初は腎毒性などの副作用もあまりないと考えられていた（サイエンス、1月号、62、1989年）が、最近に至りこのFK-506は腎毒性はサイクロスポリンAより強く、さらに肝毒性も強いことが明らかになり、これらの化合物に代わる低毒性で、免疫抑制活性の強い薬剤が求められている。

また、一般的に、薬物の投与方法としては、医師の立ち会いの必要がなく、自宅においても手軽に投与できる

2

点で経口投与が最も優れているが、サイクロスポリン A は経口剤としての活性が不十分である。

一方、モルヒネなどの鎮痛薬の作用機構の研究を通じて、脳を始めとする各種臓器にはこれらの物質が特異的に結合する部位、すなわち、オピオイド受容体が存在することが知られている。そして、この受容体に結合して鎮痛作用などの薬理作用を発現する化合物はアゴニストと呼ばれている。

また、上記オピオイド受容体に親和性を有するが、それ自体はオピオイド作用を有せず、オピオイド物質の作用と拮抗する物質はオピオイドアンタゴニストと呼ばれる。このようなオピオイドアンタゴニストとしては、従来、ナロキソン、ナルトレキソンが知られており、モルヒネなどのアゴニストの鎮痛作用の解明や、モルヒネなどの麻薬の投与により生ずる副作用である呼吸抑制の治療に利用されている。

最近、このオピオイド受容体に、 μ 、 κ 、 δ の 3 つのサブタイプが存在することが発見され、それぞれのサブタイプの作用を研究するため、それぞれの受容体サブタイプに特異的に結合するリガンド、すなわち、アゴニスト、アンタゴニストが求められている。実際、これらのサブタイプのうち、 μ 受容体に比較的選択性を示すモルヒネの副作用の中でも、重篤な耽溺性、呼吸抑制などは μ 受容体より生ずることが明確になった。この研究により、オピオイド系の鎮痛剤の重篤な副作用である耽溺性、

呼吸抑制などのない理想的な鎮痛薬を合成するには、少なくとも μ 受容体を避け、 κ 又は δ 受容体に選択性の高い化合物をめざせばよいことが示唆される。このように、オピオイド受容体のサブタイプに選択性の高いアンタゴニストは、鎮痛薬の作用機序の研究ばかりでなく理想的な鎮痛薬の開発に必要である。

さらに、最近、オピオイド受容体が、免疫系に関係していることが発見され、特に、そのうちの μ 受容体に作用するモルヒネに代表されるアゴニストは免疫抑制作用を示し、エンケファリンに代表される δ 受容体のアゴニストは免疫増強作用を示すことが報告された (Plotnikoff 著、Enkephalins and Endorphins, stress and immune system, Plenum Press, 1986 年)。

現在、モルヒネに代表される μ 受容体のアゴニストの免疫抑制作用についての報告は多く存在するが、 μ 受容体のアゴニストは耽溺性、呼吸抑制などの重篤な副作用を有し、免疫抑制剤として開発することは困難である。

発 明 の 開 示

本発明は、毒性が低く、経口剤としても十分な免疫抑制活性を有する新規で理想的な免疫抑制剤を提供することを目的とする。

また、本発明は、煩雑な後処理を必要とせず、高収率に本発明の免疫抑制剤を製造することができる方法を提供することを目的とする。

本願発明者は上述した目的を達成するため、鋭意研究

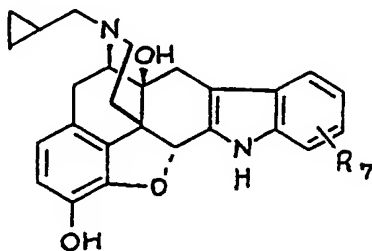
4.

した結果、サイクロスポリン A や F K - 5 0 6 と全く作用機序の異なる免疫抑制剤及びその高収率な製造方法を発見するに至り本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、 δ -オピオイドアンタゴニスト又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする免疫抑制剤を提供する。

さらに、本発明は、ナルトレキソン又はその塩とフェニルヒドラジン誘導体を溶媒中メタンスルホン酸存在下反応させることを特徴とする下記式 [6]

[6]



[式中、R 7 は水素、塩素、臭素、フッ素、メチル、メトキシ又はニトロを表す]

で示されるナルトルインドール誘導体の製造方法を提供するものである。

本発明の免疫抑制剤は、従来のサイクロスポリン A や F K - 5 0 6 の欠点であった毒性を大幅に改善しつつ、非経口投与のみならず、経口投与によっても優れた免疫抑制活性を示す。

また、本発明の免疫抑制剤の製造方法によれば簡単な

操作で高収率に免疫抑制剤を製造することが可能になる。

図面の簡単な説明

第1図は本発明の免疫抑制剤であるナロキシンドール (N L I) の濃度変化による拮抗作用を示す図、第2図はナルトルインドール (N T I) の濃度変化による拮抗作用を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

上述のように、本発明の免疫抑制剤は δ -オピオイドアンタゴニスト又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする。

ここでいう δ -オピオイドアンタゴニストとは、電気刺激によるMVD標本の収縮をDADLEまたはDPDPEが抑制するのを阻害する化合物群であり、好ましくはその効力がKe値で50以下の化合物群をさす (H.W. Kostertitzら、Br.J.Pharmacol.Vol.46、764、1972、P.S.Portogheseら、Eur.J.Pharmacol.、Vol.146、185、1988)。

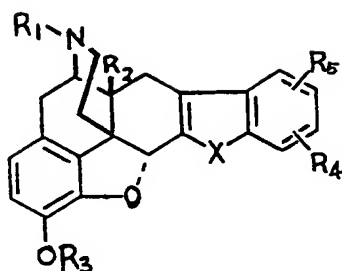
Ke値は、式 $Ke = [\text{アンタゴニスト}] / (IC_{50} \text{比} - 1)$ で表される。

ここで、IC₅₀比は、アンタゴニスト存在下で測定されたアゴニストのIC₅₀を、アンタゴニストが存在しない状態で測定したIC₅₀値で割った値を示す。また、Ke値は、IC₅₀比にアンタゴニストの濃度を考慮に入れるため導入された値である。従って、Ke値が小さいほどアンタゴニスト活性が強いことになる。

6

δ - オピオイドアンタゴニストとして好ましいものとして、下記一般式 [1] で示されるものを挙げるができる。

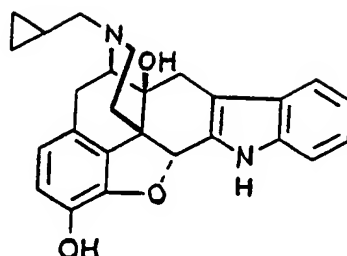
[1]



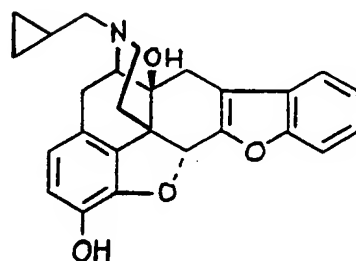
一般式 [1] で表される化合物のうち、特に好ましいものは、 R_1 は炭素数 1 ~ 5 のアルキル、炭素数 3 ~ 6 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 ~ 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 7 ~ 10 のアラルキル、炭素数 4 ~ 5 のトランスアルケニル、アリル又はフラン - 2 - イルアルキルであり、 R_2 は水素又はヒドロキシであり、 R_3 は水素であり、 R_4 は水素、フッ素、メチル、メトキシ又はニトロであり、 R_5 は水素、 X は酸素又は NR_6 (ここで、 R_6 は水素又は炭素数 1 ~ 5 のアルキル) のものである。

これらのうち、特に好ましいものは下記式 [3] 乃至 [5] で示されるものである。

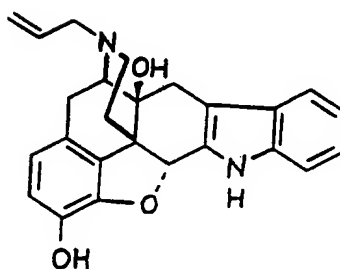
[3]



[4]



[5]

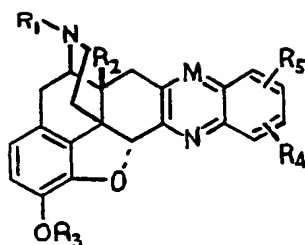


尚、式 [3] の化合物は、ナルトレキソンにインドールを縮環したものであることによりナルトルインドール (NTI) と命名されており (P.S.Portogheseら、J. Med. Chem.、第 31 巻、No 2、1988 年)、式 [5] の化合物はそれにちなんでナロキシインドール (NLI) と命名した。また、式 [4] の化合物はナルトルベンゾフラン (NTB) と命名される。

また、好ましい δ -オピオイドアンタゴニストとして

下記式〔2〕で示される化合物も挙げられる。

〔2〕



本発明の一般式〔1〕乃至〔5〕で示される化合物の薬理学的に許容される塩とは、好ましくは塩酸塩、硫酸塩、臭化水素塩、リン酸塩などの無機酸塩、またはメタンスルホン酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、フタル酸、グルタル酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、トルエンスルホン酸などの有機酸塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

一般式〔1〕で示される化合物は、公知の方法により製造することができる（P.S.Portogheseら、J.Med.Chem., 第31巻、No.2、282、1988年）。

特に、一般式〔1〕に示される化合物のうち、 R_1 がアリル基、 R_2 が水酸基、 R_3 、 R_5 が水素、 R_4 が前記定義に同じの化合物は具体的には以下のような方法で得られる。すなわち、ナロキソン塩酸塩をフェニルヒドラジンまたは置換フェニルヒドラジンとともに溶媒に溶解し、メタンスルホン酸を加え、攪拌しながらさらに反応を続けた後、反応混合物を室温まで冷却し、析出した沈澱を

ろ過することにより、一部メタンスルホン酸塩として得られる。残りは母液を炭酸水素ナトリウム中で中和した後、溶媒で抽出することにより得られる。置換フェニルヒドラジン誘導体としては、2-フルオロフェニルヒドラジン、4-フルオロフェニルヒドラジン、2-メチルフェニルヒドラジン、4-メチルフェニルヒドラジン、4-メトキシフェニルヒドラジン、4-ニトロフェニルヒドラジン等のハロゲン、メチル、メトキシまたはニトロで置換されたフェニルヒドラジンを挙げることができるが、もちろんこれに限定されるものではない。ヒドラジン誘導体は、1～10当量の範囲で用いることができ、実用上は1～2当量で十分満足する結果が得られる。溶媒としては、アルコール系の溶媒が好ましく、中でもエタノールが最も好ましく用いられる。反応温度は0～150℃の範囲で実行可能であるが、中でも20～90℃が好ましく、特に、80℃前後が好ましい。

また、式〔6〕で示される化合物はナルトレキソン又はその塩とフェニルヒドラジン誘導体を溶媒中メタンスルホン酸存在下反応させることにより製造することができる。好ましくは以下に示すような条件に従って製造される。即ち、ナルトレキソン塩酸塩又はフリーのナルトレキソンをフェニルヒドラジン誘導体とともに溶媒に溶解し、メタンスルホン酸を加え、攪拌しながらさらに反応を続けた後、反応混合物を室温まで冷却し、析出した沈澱をろ過することにより、純粋なメタンスルホン酸塩と

して得られる。フェニルヒドラジン誘導体は、1～10当量の範囲で用いることができ、実行上は1～2当量で十分満足する結果が得られる。溶媒としては、アルコール系のものが好ましく、中でもエタノールが最も好ましく用いられる。反応温度は0～150℃の範囲で実行可能であるが、中でも20～90℃が好ましく、特に75～85℃が好ましい。メタンスルホン酸は、1～20当量を用いられ、特に8～12当量が好ましい。フェニルヒドラジン誘導体としては、2-フルオロフェニルヒドラジン、4-フルオロフェニルヒドラジン、2-クロロフェニルヒドラジン、4-クロロフェニルヒドラジン、2-メチルフェニルヒドラジン、4-メチルフェニルヒドラジン、4-メトキシフェニルヒドラジン、4-ニトロフェニルヒドラジン等を挙げることができるが、もちろんこれに限定されるものではない。

メタンスルホン酸塩以外の塩は、生成したナルトルインドールのメタンスルホン酸塩を有機溶媒に懸濁し、塩基の水溶液で中和した後、有機溶媒で抽出することにより得られるフリーのナルトルインドールを再び溶媒に溶かし、相当する酸を加えることにより得られる。

また、本発明の一般式〔2〕に示されるδアンタゴニストは、国際公開WO 89/00995号に開示される公知の方法により製造することができる。

本発明の免疫抑制剤を臨床において投与する場合、その剤型としては、注射剤、カプセル剤、座剤、経口剤な

ど種々の形態が用いられる。なかでも注射剤、経口剤が好ましく用いられる。

また、本発明の免疫抑制剤は、上記 δ -アンタゴニストそれ自体でもよく、また、安定剤、緩衝剤、希釈剤、等張剤、防腐剤などの賦形剤を適宜混合してもよい。

本発明の免疫抑制剤は、上記有効成分を1～90重量%、より好ましくは30～70重量%含有することが望ましい。

また、本発明の免疫抑制剤の投与量は、投与対象、投与方法、症状に応じて適宜選択されるが、有効成分で注射剤の場合は0.001～1g/日の範囲で、経口の場合は0.01～10g/日の範囲で投与される。

以下、本発明の実施例について説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例1 ナロキシインドール (NLI) メタンスルホン酸塩及び塩酸塩の合成

ナロキソン塩酸塩1gとフェニルヒドラジン0.3mlを20mlのエタノールに溶かし、加熱、還流している中へメタンスルホン酸2.6mlを加え、攪拌しながら、さらに1.5時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した結晶をろ過すると、0.25gのナロキシインドールメタンスルホン酸塩が得られた。

母液を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で中和後、エタノール、クロロホルムを加えて攪拌した後、スーパーセルでろ過し、ろ液をクロロホルムで抽出し、有機層を

/2

合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。この有機層を濃縮後、セファデックスカラム（LH-20、MeOH）で精製すると残りのナロキシインドールが得られた。得られた化合物を酢酸エチルに溶かし、氷冷下、塩酸飽和の酢酸エチル溶液を滴下すると、ナロキシインドール塩酸塩 0.87 g が得られた。ここで得られた N L I のメタンスルホン酸塩及び塩酸塩の元素分析値は、以下の如く計算値と一致した。

ナロキシインドールメタンスルホン酸塩（針状晶、分解点；253～257°C、再結晶溶媒；エタノール・クロロホルム）の元素分析値； $C_{25}H_{24}N_2O_3 \cdot MeSO_3H \cdot H_2O$ として、

	C	H	N	S
計算値	60.68	5.88	5.44	6.23
実測値	60.55	5.75	5.32	6.14

N L I 塩酸塩の元素分析値； $C_{25}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.5 H_2O \cdot HCl$ として

	C	H	N	Cl
計算値	67.33	5.88	6.28	7.95
実測値	67.00	5.92	6.02	7.60

実施例 2 ナロキシインドールの合成

実施例 1 で得られたナロキシインドールの塩酸塩 0.

/3

7.8 g をクロロホルムに懸濁し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加え、1 時間室温で攪拌した。この混合物にクロロホルムを加え、3 回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮すると 0.6 g の純粋なナロキシインドールが得られた。

得られた化合物の分析結果は以下の通りであった。

I R (K B r) cm^{-1} : 3392, 2934, 2840, 1638, 1620, 1504, 1458, 928

N M R (C D C l₃) : 1.78(1H, d, $j=12.7\text{Hz}$), 2.20~2.45(2H, complex pattern), 2.62(2H, d, $j=15.6\text{Hz}$), 2.75~2.90(2H, complex), 3.10~3.25(4H, complex), 5.15~5.30(2H, m), 5.70(1H, s), 5.90(1H, m), 6.51(1H, d, $j=8.3\text{Hz}$), 6.57(1H, d, $j=8.3\text{Hz}$), 7.02(1H, m), 7.14(1H, m), 7.26(1H, m), 7.40(1H, d, $j=7.8\text{Hz}$), 8.19(1H, s)

M A S S (F A B) : 399 ($M+1$)

また、以上の操作において、フェニルヒドラジンの代わりに、2-フルオロヒドラジンを用いれば、7'-フルオロナロキシインドールが得られ、4-フルオロヒドラジンを用いれば、5'-フルオロナロキシインドールが得られ、2-メチルフェニルヒドラジンを用いれば、7'-メチルナロキシインドールが得られ、4-メチル

フェニルヒドラジンを用いれば、5'-メチルナロキシインドールが得られ、4-ニトロフェニルヒドラジンを用いれば、5'-ニトロナロキシインドールが得られる。

実施例3 ナルトルインドールメタンスルホン酸塩の合成

ナルトレキソン塩酸塩 1 g とフェニルヒドラジン 0.3 ml を 20 ml のエタノールに溶かし、加熱、還流している中へメタンスルホン酸 2.6 ml を加え、攪拌しながら、さらに、1.5 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した結晶をろ過すると、1.1 g のナルトルインドールメタンスルホン酸塩が得られた。この塩をエタノールより再結晶すると、0.93 g のナルトルインドールメタンスルホン酸塩（分解点 $> 300^{\circ}\text{C}$ ）が得られた。

ここで得られたナルトルインドールメタンスルホン酸塩は、乾燥すると以下に示されるような満足すべき元素分析値を示した。

元素分析値： $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ として

	C	H	N	S
計算値	61.35	6.10	5.30	6.07
実測値	61.61	6.04	5.28	5.77

実施例4 ナルトルインドールの合成

実施例 3 で得られたナルトルインドールメタンスルホン酸塩 0.9 g を 10 ml のクロロホルムに懸濁し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加え、室温で 1 時間攪拌後、さらにクロロホルムを加えて 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮すると純粋なナルトルインドール 0.7 g が得られた。

得られた化合物の分析結果は以下の通りであった。

I R (K B r) cm^{-1} : 3392, 2926, 2838, 1638, 1622, 1504, 1458

N M R (C D C l₃): 0.07(2H, m), 0.58(2H, m), 0.88(1H, m), 1.80(1H, m), 2.20~2.60(complex pattern), 2.63(1H, d, $j=153\text{Hz}$), 2.90(1H, d, $j=15.3\text{Hz}$), 3.14(1H, d, $j=18.5\text{Hz}$), 5.70(1H, s), 6.59(2H, m), 7.03(1H, m), 7.18(1H, m), 7.29(1H, d, $j=8.3\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

M A S S (F A B): 413(M-1), 415(M+1)

実施例 5

実施例 1 又は 3 でそれぞれ得られたナロキシインドール塩酸塩及びナルトルインドールメタンスルホン酸塩を用いて、以下の方法でアンタゴニスト活性を測定した。

すなわち、モルモットの回腸 (μ 、 κ 受容体を含む) 及びマウスの輸精管 (μ 、 δ 受容体を含む) を用い、そ

れぞれの臓器の摘出標本の電気刺激による収縮をモルヒネ (μ)、EKC (κ)、DADLE (δ) のそれぞれのアゴニストが抑制するのを阻害する能力を測定した。結果を表 1 に示した。

表 1 In vitroにおけるNTIとNLIの拮抗作用

アンタゴニスト		スロープ	γ	PA_2 (50%信頼限界)	Ke (nM)	μ/δ	κ/δ
NTI	μ	1.330	0.791	7.42 (7.26~7.58)	38.0		
	κ	1.807	0.941	7.36 (7.30~7.43)	43.7	91	104
	δ	1.354	0.863	9.38 (8.95~9.81)	0.42		
NLI	μ	-0.063	-0.062	$6.86 \pm 0.10^*$	138		
	κ	0.105	0.149	$6.85 \pm 0.08^*$	141	251	407
	δ	1.066	0.936	9.26 (9.04~9.48)	0.55		

* mean \pm S. E.

表 1 の結果より、N T I と N L I を比べると、 δ 受容体に対する親和性は、N L I はわずかに N T I に劣っているが、 μ 、 κ 受容体に対する δ 受容体の選択性に関しては、N T I がそれぞれ約 100 倍なのに比較して、N L I はそれぞれ約 250 倍と 400 倍であり、非常に優れている。

次に、N L I、N T I の濃度が各受容体の拮抗作用に対して影響があるかを第 1 図及び第 2 図に示した。

第 1 図及び第 2 図に示されるように、N T I の 3 つの受容体に対する拮抗作用はそれぞれ濃度依存的に増加している。一方、N L I に関しては δ 受容体のみ依存性を示し、 μ 、 κ 受容体に関しては依存性を示さない。この事実は、N L I は濃度を高くすればするほど μ 、 κ 受容体に対する δ 受容体選択性が増加することを示しており、優れた理想的な δ 選択的アンタゴニストと言える。

実施例 6 マイトジェン反応の抑制

マウスの脾細胞をコンカナバリン A (以下、Con A と略す) の存在下で試験管培養すると細胞が分裂、増殖してくる (マイトジェン反応)。この系に、本発明に係る免疫抑制剤及び比較例としてサイクロスポリン A を添加し、マイトジェン反応に対する作用を調べた。

具体的には、C 5 7 B L / 6 マウスを殺して脾臓を摘出し、10% ウシ胎児血清含有 R P M I 1 6 4 0 培養液 (以下、R P M I 1 6 4 0 と略す) を用いて、脾細胞浮遊液 (5×10^6 個 / ml) を調製した。この浮遊液 10

0 μ l を 96 ウェル平底マイクロプレートのウェルに入れ、さらに、Con A 含有 (4 μ g / ml) RPMI 1640 培養液 50 μ l、及び表-2に示される濃度の被検化合物含有 RPMI 1640 培養液 50 μ l を添加し、48 時間培養した (37 °C、5% CO₂)。対照群には RPMI 1640 培養液 50 μ l を添加した。そして、培養終了 8 時間前に、[³H] チミジン 2 μ Ci を添加した。培養終了後、セルハーベスターにて脾細胞をろ紙上に回収した。ろ紙は乾燥後、トルエン系シンチレーターを入れたバイアルに入れ、液体シンチレーションカウンタにて放射能を測定した。

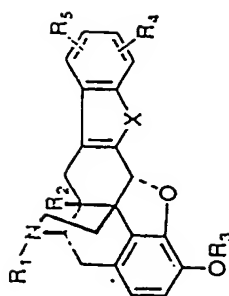
マイトジェン反応抑制率は次式により算出した。

マイトジェン反応抑制率 (%)

$$= \frac{\text{対照群の放射能 (cpm)} - \text{被検化合物群の放射能 (cpm)}}{\text{対照群の放射能 (cpm)} - \text{Con A かつ被検化合物非含有時の放射能 (cpm)}} \times 100$$

結果を表 2 に示した。

表 2



被検化合物						濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	マイトージエン 反応抑制率 (%)
R_1	R_2	R_3	X	R_4	R_5		
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	H	H (NTI)	3	100
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	5'-Me	H	3	77
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	5'-Cl	H	3	12
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	5'-Br	H	3	100
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	6'-Me	H	3	34
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-F	H	3	8
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-Cl	H	3	100
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	37
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	12
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	100
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	40
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	7
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	100
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	28
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	0
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	100
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	61
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	15
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	100
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	75
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	15
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	100
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	55
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	5

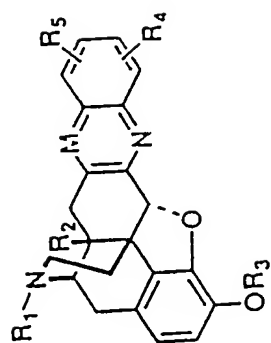
表 2 (続 き)

被換化合物						濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	マイトージェン 反応抑制率 (%)
R_1	R_2	R_3	X	R_4	R_5		
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	4,5'-benzo	3	50	88
						10	30
シクロプロピルメチル	OH	Me	NH	II	3	50	2
						10	100
シクロプロピルメチル	OAc	H	NH	II	3	50	65
						10	9
シクロプロピルメチル	OAc	H	NH	II	3	50	100
						10	70
シクロプロピルメチル	OAc	Ac	NH	II	3	50	2
						10	100
シクロプロピルメチル	OH	II	O	H	II (NTB)	50	55
						10	4
シクロプロピルメチル	OH	II	O	H	II (NTB)	50	100
						10	41
シクロプロピルメチル	OII	H	NMe	II	3	50	14
						10	100
アリル	OII	H	NH	II	II (NLI)	50	69
						10	15
						50	100
						10	56
						1	12

表 2 (続 き)

被検化合物							濃度 (μ g/ml)	例数	マイトジェン 反応抑制率 (%)	
R ₁	R ₂	R ₃	X	R ₄	R ₅					
アリル	OH	H	O	H	H		50	3	100	100
							10		45	
							1		6	
アリル	OH	H	NMe	H	H		50	3	100	100
							10		50	
							1		13	
アリル	OH	Me	NH	H	H		50	3	100	100
							10		32	
							1		17	
アリル	OAc	Ac	NH	H	H		50	3	100	100
							10		40	
							1		2	
アリル	OH	H	NH	5'-Me	H		50	3	100	100
							10		45	
							1		22	
アリル	OH	H	NH	7'-Cl	H		50	3	100	100
							10		50	
							1		17	
Me	H	H	NH	H	H		50	3	52	52
							10		12	
							1		0	
CsA							1	3	100	100
							0.1		98	
							0.01		65	

表 2 (続 き)



被換化合物						濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	マイトージエン 反応抑制率 (%)
R ₁	R ₂	R ₃	M	R ₄	R ₅		
シクロプロピルメチル	OH	H	CH	H	H	3 50	75
						10	43
						1	15
シクロプロピルメチル	OH	H	N	H	H	3 50	55
						10	34
						1	10
CsA						3 1	100
						0.1	98
						0.01	65

表 2 に示されるように、本発明に係る免疫抑制剤はコンカナバリン A により細胞が増殖するのを抑制することが明らかになった。

また、コンカナバリン A 刺激による *in vitro* 実験の際、サイクロスポリン A は $1 \text{ g} / \text{ml}$ ですでに細胞毒性が見られるのに対し、本発明に係る免疫抑制剤は同量で毒性が全く見られない。このように、本発明の化合物はサイクロスポリン A と同等の活性を示し、毒性は低いという免疫抑制剤として理想的な性質を有することが明らかになった。

実施例 7 M L R 反応の抑制

遺伝的に異なる 2 系統のマウスの脾細胞を混合して試験管内培養すると、脾細胞が相手を認識して分裂、増殖を起こす (M L R 反応)。

この系に N T I , N T B 及び N L I 塩酸塩並びに比較例としてサイクロスポリン A を添加し、M L R 反応に対する作用を調べた。

まず、B a l b / c マウスを殺して脾臓を摘出し、R P M I 1 6 4 0 を用いて脾細胞浮遊液 (1×10^7 個 / ml) を調製した。この脾細胞に対して、マイトマイシン C 含有 R P M I 1 6 4 0 中で 30 分間培養 (37°C) することにより、マイトマイシン処理を行った。また、C 5 7 B L / 6 マウスを殺して脾臓を摘出し、R P M I 1 6 4 0 を用いて脾細胞浮遊液 (1×10^6 個 / ml) を調製した。

次に、C 5 7 B L / 6 マウス脾細胞浮遊液 1 0 0 μ l、マイトマイシン処理 B a l b / c マウス脾細胞浮遊液 5 0 μ l 及び被検化合物含有 R P M I 1 6 4 0 培養液 5 0 μ l を 9 6 ウェル平底マイクロプレートのウェルに入れ、7 2 時間培養 (3 7 ° C 、 5 % C O ₂) した。対照群には R P M I 1 6 4 0 培養液 5 0 μ l を添加した。培養終了前 8 時間において [3 H] チミジン 2 μ C i を添加した。培養終了後、セルハーベスターにて脾細胞をろ紙上に回収した。ろ紙は乾燥後、トルエン系シンチレーターに入れたバイアルに入れ、液体シンチレーションカウンターにて放射能を測定した。M L R 反応抑制率は次式により算出した。

M L R 反 応 抑 制 率 (%)

$$= \frac{\text{対 照 群 の 放 射 能 (c p m) - 被 検 化 合 物 群 の 放 射 能 (c p m)}{\text{対 照 群 の 放 射 能 (c p m) - 両 系 脾 細 胞 の み の 放 射 能 の 和 (c p m)}} \times 100$$

結果を表 3 に示した。

26

表 3

被検化合物	例数	濃度 (μ g/ml)	M L R 反応抑制率 (%)
N T I	3	50 10 1	100 100 0
N T B	3	50 10 1	100 81 5
N L I	3	50 10 1	100 95 22
C s A	3	10 1 0.1	100 100 100

表 3 に示されるように N T I、N T B 及び N L I 塩酸塩により M L R 反応が抑制されることが明かになった。

実施例 8 移植片対宿主反応の抑制

F 1 マウスに親系のマウスの脾細胞を移植すると、移植片対宿主反応が起こることが知られている。この系において、N T I、N T B 及びサイクロスポリン A を F 1 マウスに投与し、移植片対宿主反応に対する作用を調べた。

まず、C 5 7 B L / 6 マウスを殺して、脾臓を摘出し、リン酸緩衝生理食塩水を用いて脾細胞浮遊液 (2×10^8 個 / m l) を調製した。次に、この脾細胞浮遊液 50μ l を B D F 1 マウスの左側後肢足底皮下に投与した。同じ日から被検化合物投与を 1 日 1 回 5 日間続けた。投与量は $100 \text{ mg} / \text{kg}$ とし、0.5%カルボキシメチルセルロース (以下、C M C と略す) 液に懸濁して経口投与した。対照群には 0.5% C M C のみを同様に投与した。脾細胞を投与した日から 7 日目にマウスを殺し、左右の後肢膝窩リンパ節を摘出し、その重量を測定した。左右のリンパ節重量の差を計算し、移植片対宿主反応の指標とした。得られた結果は、スチューデントの t 検定により対照群に対して、危険率 $p < 0.02$ あるいは $p < 0.05$ で、有意のものには ** 印あるいは * 印を付した。

移植片対宿主反応抑制率は次式により算出した。

移植片対宿主反応抑制率

$$= \frac{\text{対照群の左右リンパ節重量差} - \text{被検化合物群の左右リンパ節重量差}}{\text{対照群の左右リンパ節重量差}} \times 100$$

結果を表4に示した。

表 4

被検化合物	例数	投与量 (mg/kg)	移植片对宿主 反应抑制率 (%)
NTI	4	100	47 [*]
NTB	4	100	44 ^{**}
CsA	4	100	28

表 4 に示されるように、N T I、N T B により移植片対宿主反応は抑制された。特に、本実施例においては、被検化合物の投与は経口で行ったものであるが、サイクロスポリン A より強い活性を示した。さらに、この移植片対宿主反応の実験は臓器移植のモデル実験として有名なもので、この実験でサイクロスポリン A より強い活性を示したことは免疫抑制剤として使用できることを意味するものである。

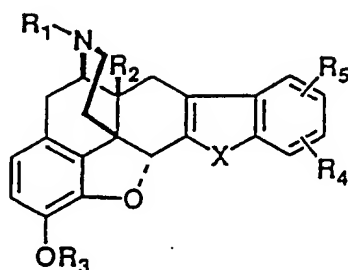
産業上の利用可能性

本発明の免疫抑制剤は以上のように構成したので、従来のサイクロスポリン A や F K - 5 0 6 の欠点であった毒性を大幅に改善しつつ、優れた免疫抑制活性を示し、経口投与も可能である。従って、本発明の免疫抑制剤は臓器移植の際に起こる拒絶反応を抑えるために用いることができる。

また、本発明の免疫抑制剤の製造方法によれば簡単な操作で高収率に免疫抑制剤を製造することが可能になり、工業的に大量生産を行うことが可能になる。

請 求 の 範 囲

1. δ -オピオイドアンタゴニスト又はその薬理的に許容される塩を有効成分とする免疫抑制剤。
2. 前記 δ -オピオイドアンタゴニストは一般式 [1]

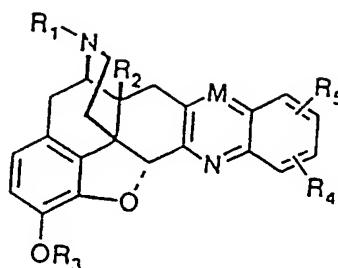


[1]

[式中、 R_1 は炭素数 1 ～ 5 のアルキル、炭素数 3 ～ 6 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 ～ 7 のシクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、炭素数 4 ～ 5 のトランスアルケニル、アリル又はフラン-2-イルアルキルを表し、 R_2 は水素、ヒドロキシ又は炭素数 1 ～ 5 のアルカノイルオキシを表し、 R_3 は水素、炭素数 1 ～ 5 のアルキル又は炭素数 1 ～ 5 のアルカノイルを表し、 X は酸素、硫黄又は Y が結合した窒素を表し、 Y は水素又は炭素数 1 ～ 5 のアルキル基を表し、 R_4 と R_5 は別個に水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ、ニトロ、炭素数 1 ～ 5 のアルキル、炭素数 1 ～ 5 のアルコキシ又は R_4 、 R_5 を結合してベンゾを表す]

で示される請求項 1 記載の免疫抑制剤。

3. 前記 δ -オピオイドアンタゴニストは一般式 [2]



[2]

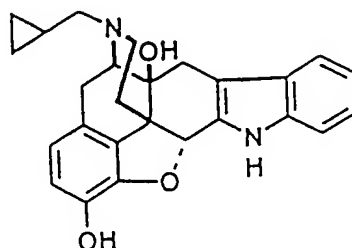
[式中、 R_1 は炭素数 1 ～ 5 のアルキル、炭素数 3 ～ 6 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 ～ 7 のシクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、炭素数 4 ～ 5 のトランスアルケニル、アリル又はフラン-2-イルアルキルを表し、 R_2 は水素、ヒドロキシ又は炭素数 1 ～ 5 のアルカノイルオキシを表し、 R_3 は水素、炭素数 1 ～ 5 のアルキル又は炭素数 1 ～ 5 のアルカノイルを表し、 M は窒素又はメチンを表し、 R_4 と R_5 は別個に水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ、ニトロ、炭素数 1 ～ 5 のアルキル、炭素数 1 ～ 5 のアルコキシ又は R_4 、 R_5 を結合してベンゾを表す]

で示される請求項 1 記載の免疫抑制剤。

4. 一般式 [1] において、 R_1 は炭素数 1 ～ 5 のアルキル、炭素数 3 ～ 6 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 ～ 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 7 ～ 10 のアラルキル、炭素数 4 ～ 5 のトランスアルケニル、アリ

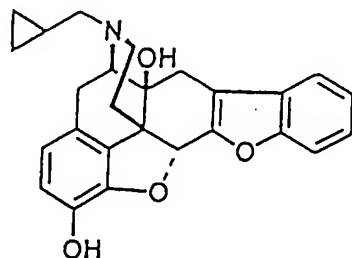
ル又はフラン-2-イソアルキルであり、 R_2 は水素又はヒドロキシであり、 R_3 は水素であり、 R_4 は水素、フッ素、メチル、メトキシ又はニトロであり、 R_5 は水素、 X は酸素又は NR 。(ここで、 R_6 は水素又は炭素数1~5のアルキル)である請求項2記載の免疫抑制剤。

5. 前記一般式[1]で示される δ -オピオイドアンタゴニストは下記式[3]で表される請求項4記載の免疫抑制剤。



[3]

6. 前記一般式[1]で表される δ -オピオイドアンタゴニストは下記式[4]で表される請求項4記載の免疫抑制剤。

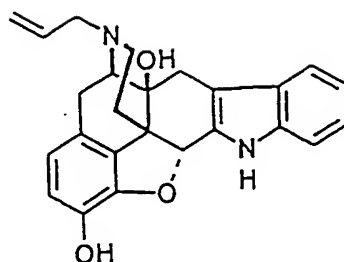


[4]

7. 前記一般式[1]で表される δ -オピオイドアンタゴニストは下記式[5]で表される請求項4記載の免疫抑制剤。

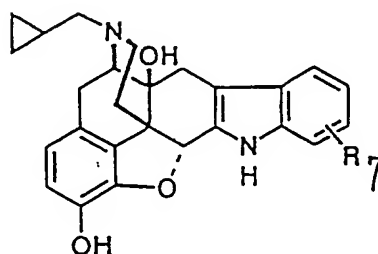
34

抑制剤。



[5]

8. ナルトレキソン又はその塩とフェニルヒドラジン誘導体を溶媒中メタンスルホン酸存在下反応させることを特徴とする下記式 [6]

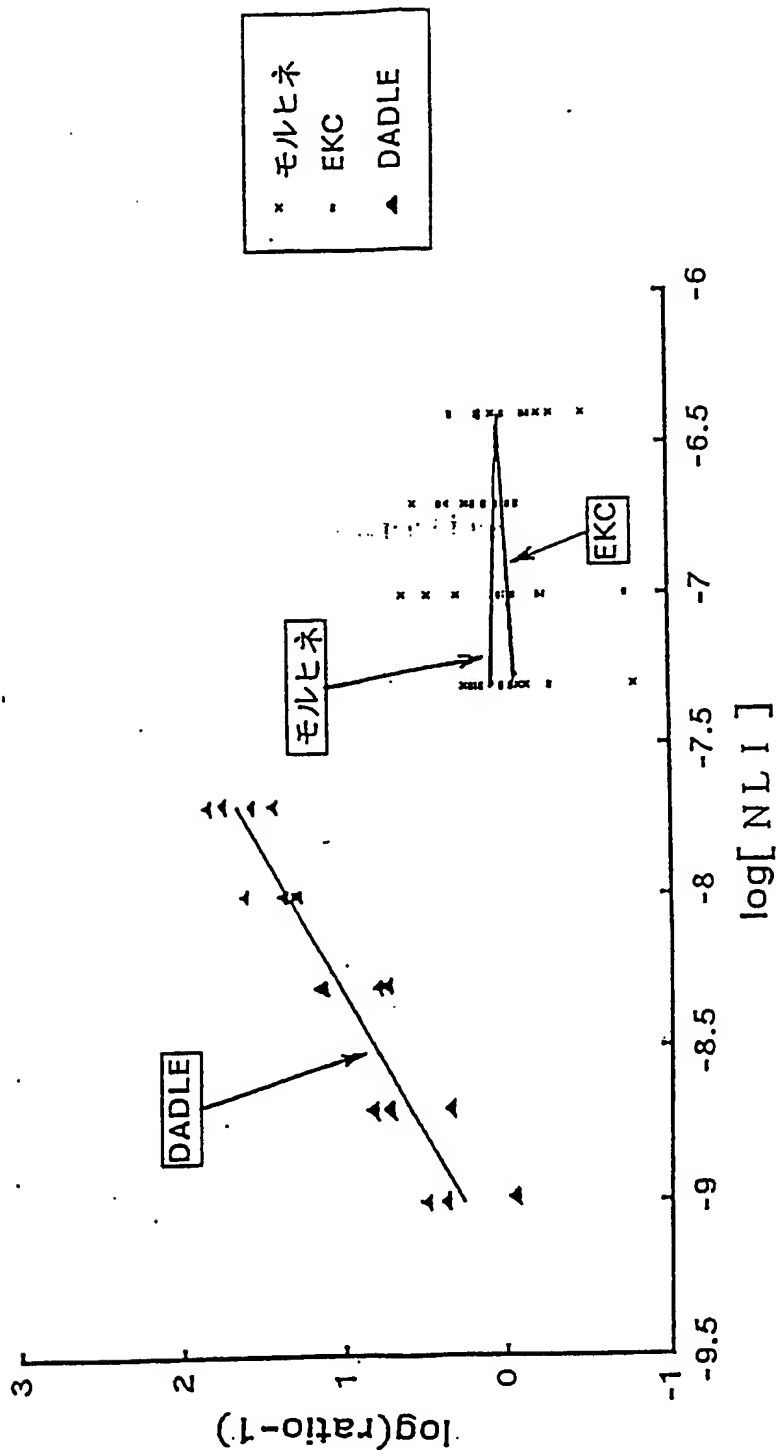


[6]

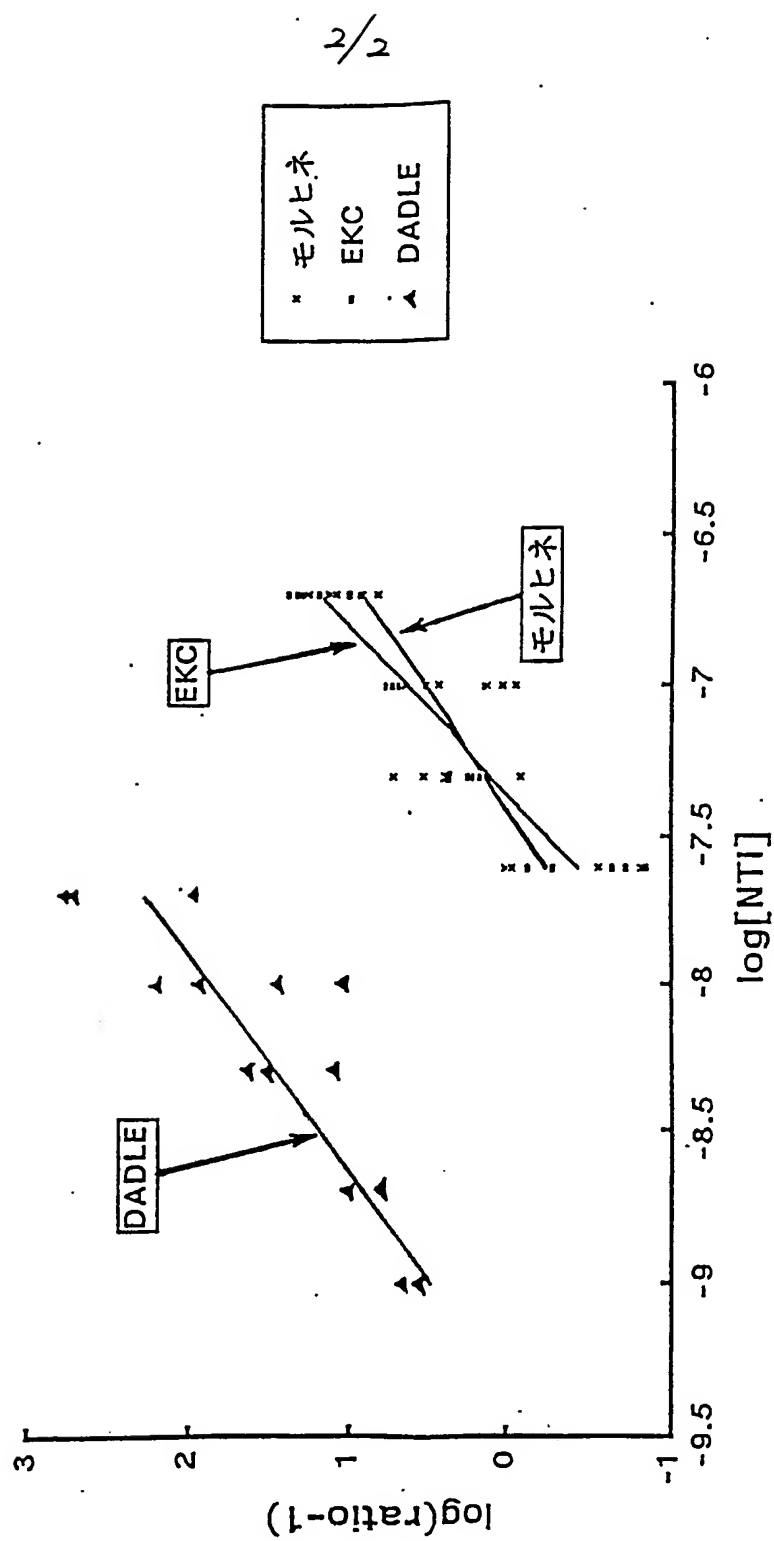
[式中、R₇ は水素、塩素、臭素、フッ素、メチル、メトキシ又はニトロを表す]

で示されるナルトルインドール誘導体の製造方法。

1/2

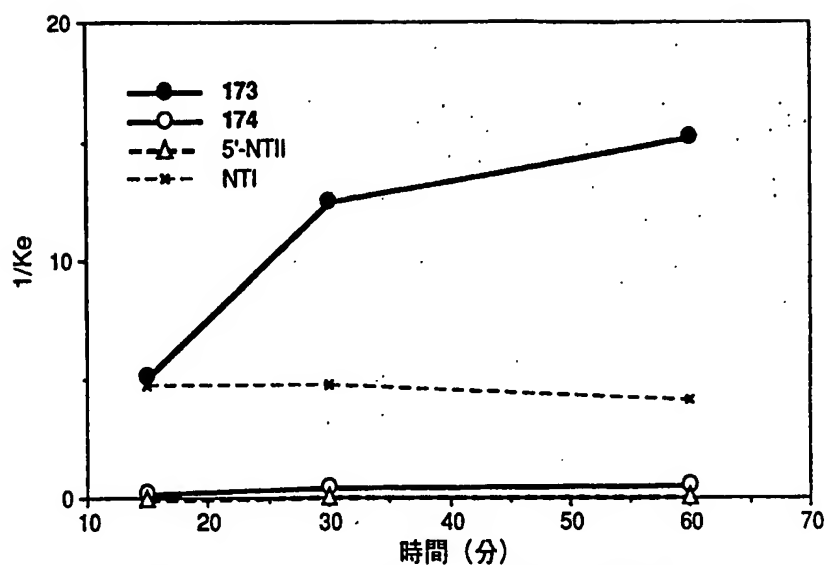
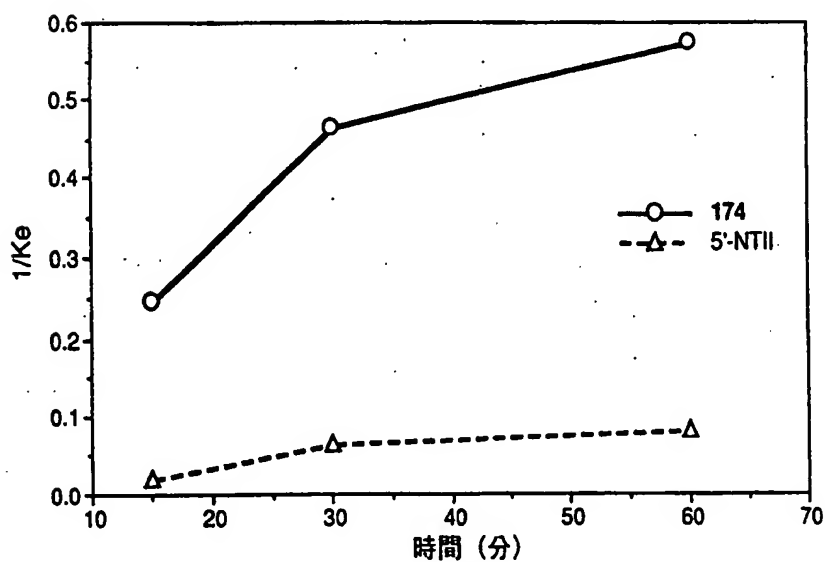


第 1 図



第 2 図

1/1

図-1. δ -アンタゴニスト活性の経時変化 (1)図-2. δ -アンタゴニスト活性の経時変化 (2)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01388

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D489/10, A61K31/485

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D489/10, A61K31/485

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, A, 3-223288 (Toray Industries, Inc.), October 2, 1991 (02. 10. 91), (Family: none)	1-8, 12 9-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 12, 1993 (12. 11. 93)

Date of mailing of the international search report

December 7, 1993 (07. 12. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D489/10, A61K31/485

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D489/10, A61K31/485

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP, A, 3-223288 (東レ株式会社), 2.10月.1991 (02.10.91) (ファミリーなし)	1-8, 12 9-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.11.93

国際調査報告の発送日

07.12.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

4 C 7 0 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁸ A 61 K 31 / 485 , C 07 D 489 / 09		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
I P C	A 61 K 31 / 485 , C 07 D 489 / 09	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	Joarnal of Medicinal Chemistry, 第31巻, 第2号, 2月, 1988 (New York) P. S. Portoghese, et al. [Application of the Message - Address Concept in the Design of Highly Potent and Selective Non - Peptide & Opioid Receptor Antag- onists] p. 281-282	1 - 8
<p>※ 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 0 1 . 0 2 . 9	国際調査報告の発送日 18.02.91	
国際調査機関 日 本 国 特 許 庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 佐 野 整 博	4 0 7 0 1 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP90/01541

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁵ A61K31/485, C07D489/09		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	A61K31/485, C07D489/09	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 31, No. 2, February 1988 (New York) P. S. Portoghese, et al. [Application of the Message - Address Concept in the Design of Highly Potent and Selective Non - Peptide & Opioid Receptor Antagonists] p. 281-282	1-8
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
February 1, 1991 (01. 02. 91)		February 18, 1991 (18. 02. 91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		